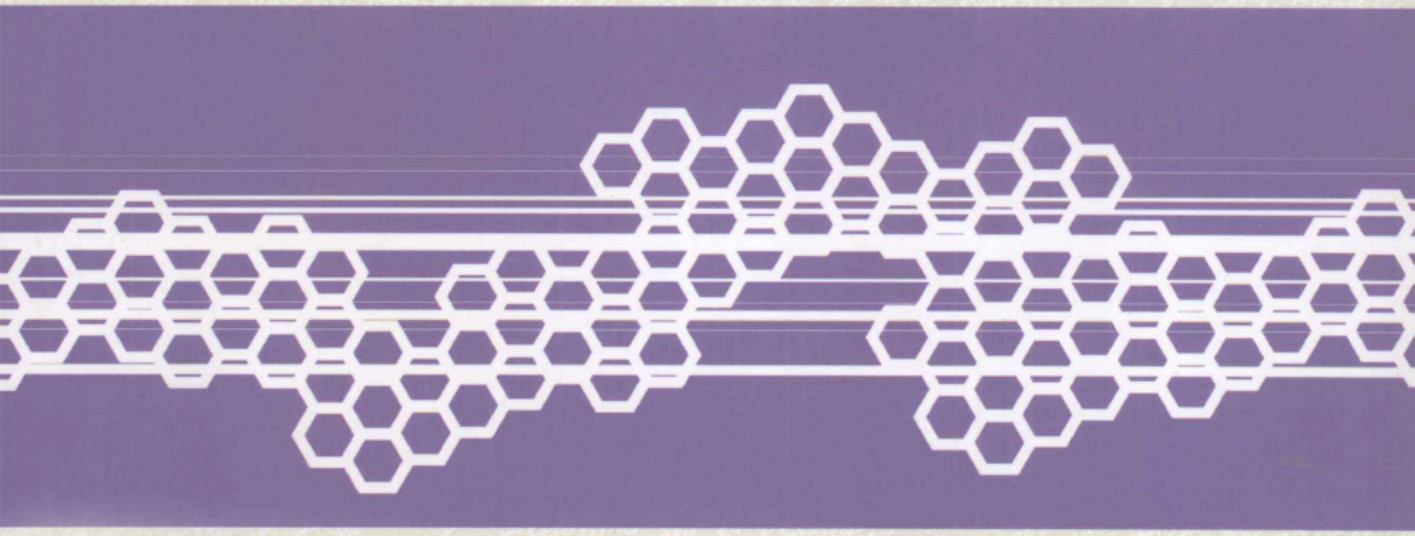
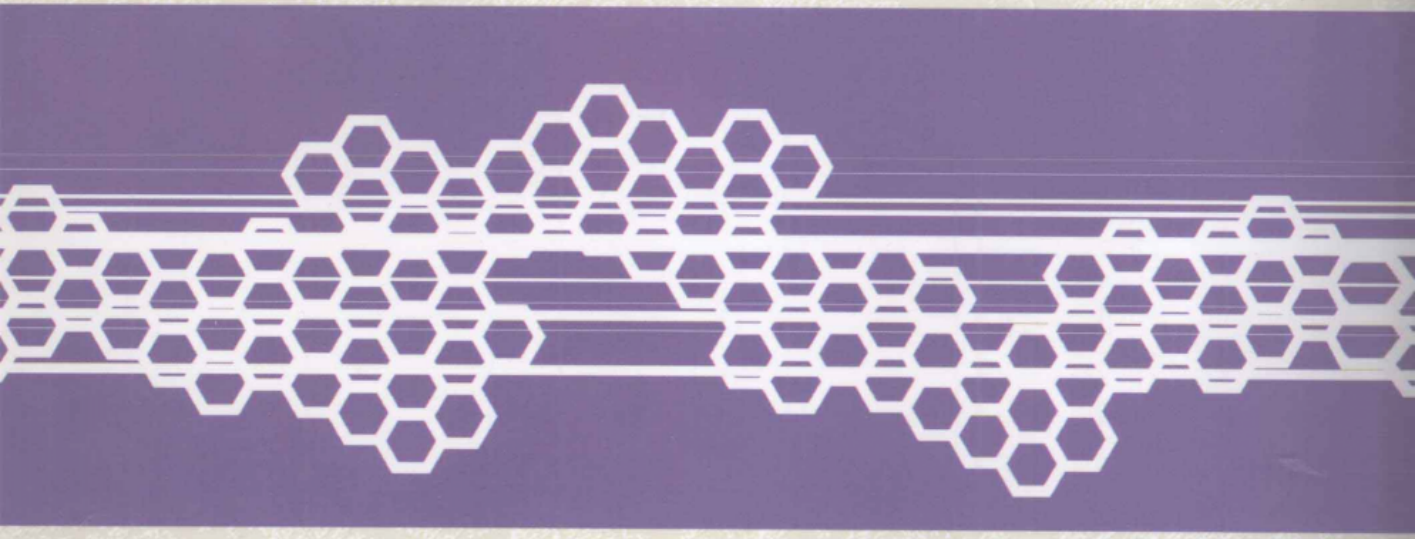
张裕卿　主　编
吴陈炫　副主编

天然产物及药物分离材料



天津大学出版社
TIANJIN UNIVERSITY PRESS

组稿编辑　任轶锴
责任编辑　任轶锴
装帧设计　谷英卉



ISBN 978-7-5618-3386-5



9 787561 833865 >

定价:28.00 元

天然产物及药物分离材料

主　编　张裕卿
副主编　吴陈炫

天津大学出版社
TIANJIN UNIVERSITY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

天然产物及药物分离材料/张裕卿主编. —天津:
天津大学出版社,2010.1
ISBN 978-7-5618-3386-5

Ⅰ.①天… Ⅱ.①张… Ⅲ.①天然有机化合物
②药物-分离-化工材料 Ⅳ.①TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 018635 号

出版发行 天津大学出版社
出 版 人 杨欢
地 址 天津市卫津路 92 号天津大学内(邮编:300072)
电 话 发行部:022-27403647 邮购部:022-27402742
网 址 publish.tju.edu.cn
印 刷 廊坊市长虹印刷有限公司
经 销 全国各地新华书店
开 本 185mm×260mm
印 张 15.5
字 数 387 千
版 次 2012 年 7 月第 1 版
印 次 2012 年 7 月第 1 次
印 数 1-3 000
定 价 28.00 元

凡购本书,如有缺页、倒页、脱页等质量问题,烦请向我社发行部门联系调换

版权所有 侵权必究

前　言

生物医药和化工新材料是当今两个科技发展的前沿，是21世纪的朝阳产业。医药是保证人类身体健康、实现社会可持续发展的必要条件，而新材料科学技术的发展必定对医药领域产生深远的影响。

本书重点介绍了天然产物和合成药物的分类、结构特点和理化性能，以及分离材料的分类、性态和结构特性，并阐明了各种结构的分离材料对分离纯化各种药物成分的作用机理、效果和应用实例。本书力争把新材料的最新研究成果和医药分离领域的最新研究进展有机地结合起来，从而带动生物医药这一高科技领域的快速发展。该书可以作为化工类、制药类和生物工程类的研究生、高年级本科生的教材和选学读物，也可以作为相关工程技术人员的自学参考书。

本书由天津大学化工学院化学工程系的张裕卿作为主编，天津医科大学附属口腔医院的吴陈炫作为副主编。第1章由张裕卿、吴陈炫、向玲、王月玲和唐琳茹编写；第2章由张裕卿、吴陈炫、安璇、唐琳茹和张丽早编写；第3章由张裕卿、杜廷栋、崔萍和王月玲编写；第4章由张裕卿、杜廷栋和崔萍编写；第5章由张裕卿、杜廷栋、涂郑禹、高晓劝编写；本书最后由张裕卿统稿并审定。在本书编写的过程中，本实验室的历届研究生梁江华、单力博、张亚辉、付二红、范友虎、唐琳茹、向玲、崔萍、张丽早、高晓劝、安璇、王月玲、杜廷栋、单星、金贞花、张国东和张凤巍均做了大量的资料整理和绘图工作，天津大学化工学院的很多老师也给予了大力帮助，在此一并表示感谢。

该书的出版还得到天津大学研究生院2006年教改立项项目的大力资助，同时也得到了天津大学出版社的很多老师的大力帮助，在此表示深深的感谢。

由于作者水平有限，同时编写的时间也比较仓促，遗漏和不妥之处在所难免，敬请读者批评指正。

编者

2011年5月

于天津大学

目　录

第1章　天然产物的结构与性质 …… (1)
1.1　糖和多糖类化合物的结构特点与性质 …… (1)
1.1.1　糖的结构和分类 …… (1)
1.1.2　糖的物理性质 …… (8)
1.1.3　糖的化学性质 …… (9)
习题 …… (16)
1.2　黄酮类化合物的结构特点与性质 …… (17)
1.2.1　黄酮的含义 …… (17)
1.2.2　黄酮类化合物的分类、命名 …… (17)
1.2.3　黄酮类化合物的物化性质 …… (20)
习题 …… (23)
1.3　甾体和甾体皂苷类化合物的结构特点与性质 …… (23)
1.3.1　皂苷的含义 …… (23)
1.3.2　皂苷类化合物的分类、命名 …… (24)
1.3.3　皂苷类化合物的物化性质 …… (29)
习题 …… (31)
1.4　萜类化合物的结构特点与性质 …… (31)
1.4.1　萜的含义 …… (31)
1.4.2　萜的分类、命名 …… (32)
1.4.3　萜类化合物的重要代表物 …… (32)
1.4.4　萜类化合物的物化性质 …… (36)
习题 …… (37)
1.5　生物碱类化合物的结构特点与性质 …… (38)
1.5.1　生物碱的分类 …… (38)
1.5.2　生物碱的性质 …… (40)
1.5.3　有代表性的生物碱 …… (41)
习题 …… (45)
1.6　苷类化合物的结构特点与性质 …… (45)
1.6.1　苷的含义 …… (45)
1.6.2　苷的分类、命名 …… (45)
1.6.3　苷类化合物的物化性质 …… (49)
习题 …… (56)
1.7　醌类化合物的结构特点与性质 …… (56)
1.7.1　醌的含义 …… (56)

1.7.2 醌类化合物的结构与分类 …… (56)
1.7.3 醌类化合物的理化性质 …… (62)
习题 …… (66)
参考文献 …… (66)
第2章 合成药物的结构与性质 …… (67)
2.1 抗生素类药物的结构特点及性质 …… (67)
2.1.1 β-内酰胺类抗生素 …… (67)
2.1.2 四环素类抗生素 …… (73)
2.1.3 氨基糖苷类抗生素 …… (74)
2.1.4 大环内酯类抗生素 …… (76)
2.1.5 其他抗生素 …… (78)
习题 …… (79)
2.2 甾体激素类药物的结构特点与性质 …… (79)
2.2.1 甾体激素的含义 …… (79)
2.2.2 甾体激素类药物的结构、命名与分类 …… (79)
2.2.3 肾上腺皮质激素 …… (80)
2.2.4 雄性激素及蛋白同化激素 …… (81)
2.2.5 孕激素及抗孕激素 …… (82)
2.2.6 雌激素 …… (84)
习题 …… (85)
2.3 麻醉类药物的结构特点与性质 …… (85)
2.3.1 局部麻醉药的定义 …… (85)
2.3.2 全身麻醉药的分类及特点 …… (90)
习题 …… (94)
2.4 维生素类药物的结构特点与性质 …… (94)
2.4.1 概述 …… (94)
2.4.2 维生素 A …… (95)
2.4.3 维生素 D …… (96)
2.4.4 维生素 E …… (98)
2.4.5 维生素 K …… (98)
2.4.6 维生素 B_1 …… (99)
2.4.7 维生素 B_2 …… (100)
2.4.8 维生素 PP …… (101)
2.4.9 维生素 B_6 …… (101)
2.4.10 叶酸 …… (102)
2.4.11 维生素 C …… (102)
习题 …… (103)
2.5 抗肿瘤药物 …… (103)
2.5.1 生物烷化剂 …… (103)

2.5.2　抗代谢药物 …… (106)
2.5.3　抗肿瘤抗生素 …… (108)
2.5.4　抗肿瘤植物药 …… (109)
2.5.5　其他 …… (112)
习题 …… (113)
2.6　磺胺类药物 …… (113)
2.6.1　磺胺醋酰钠 …… (113)
2.6.2　磺胺嘧啶 …… (114)
2.6.3　磺胺甲噁唑 …… (114)
习题 …… (114)
2.7　抗寄生虫药物 …… (114)
2.7.1　驱肠虫药 …… (115)
2.7.2　抗血吸虫药 …… (116)
2.7.3　抗疟原虫药 …… (117)
习题 …… (119)
参考文献 …… (119)
第3章　分离材料的分类 …… (120)
3.1　固体分离材料的分类、结构和特性 …… (120)
3.1.1　按分离操作工艺的不同分类 …… (120)
3.1.2　按照材料的组成结构的不同分类 …… (122)
习题 …… (128)
3.2　液体分离材料的分类、结构和特性 …… (128)
3.2.1　传统液体分离材料 …… (128)
3.2.2　离子液体 …… (131)
习题 …… (132)
3.3　气体分离材料的分类、结构和特性 …… (132)
习题 …… (134)
参考文献 …… (134)
第4章　药物分离方法和相关分离材料 …… (135)
4.1　液体分离材料在药物分离中的应用 …… (135)
4.1.1　传统液体溶剂 …… (135)
4.1.2　离子液体 …… (147)
4.1.3　液膜萃取 …… (150)
习题 …… (151)
4.2　吸附和层析在药物分离中的应用 …… (151)
4.2.1　吸附 …… (151)
4.2.2　层析 …… (158)
习题 …… (165)
4.3　结晶在药物分离中的应用 …… (165)

4.3.1 结晶的基本原理 …… (165)
4.3.2 结晶的方法和设备 …… (169)
4.3.3 结晶在医药工业中的应用 …… (172)
习题 …… (172)
4.4 膜分离技术在药物分离中的应用 …… (172)
4.4.1 概述 …… (172)
4.4.2 膜的分类 …… (173)
4.4.3 几种常用的膜分离技术 …… (174)
4.4.4 膜分离材料在医药工业中的应用 …… (182)
习题 …… (186)
参考文献 …… (186)
第5章 天然产物及合成药物分离材料的最新研究成果和进展 …… (189)
5.1 分子印迹技术 …… (189)
5.1.1 分子印迹技术的概念、发展和特点 …… (189)
5.1.2 分子印迹技术的原理和方法 …… (190)
5.1.3 分子印迹技术在药物分离中的应用 …… (199)
5.1.4 分子印迹技术存在的问题及展望 …… (202)
习题 …… (203)
5.2 新型膜材料技术 …… (204)
5.2.1 膜材料 …… (204)
5.2.2 膜材料的研究进展 …… (206)
5.2.3 分子印迹膜 …… (209)
习题 …… (220)
5.3 超临界流体和气体分离材料技术 …… (220)
5.3.1 CO_2-SFE 技术的基本原理 …… (221)
5.3.2 CO_2-SFE 的动力学和热力学 …… (221)
5.3.3 超临界流体萃取的特点 …… (221)
5.3.4 CO_2-SFE 的影响因素 …… (222)
5.3.5 CO_2-SFE 技术在提取天然药物和中草药有效成分中的进展 …… (222)
5.3.6 展望 …… (225)
习题 …… (225)
参考文献 …… (225)
索引 …… (228)

第 1 章　天然产物的结构与性质

1.1　糖和多糖类化合物的结构特点与性质

糖类又称碳水化合物，广泛分布于生物体内，为植物光合作用的初生产物，是植物体内的储藏养料，同时糖类也是绝大多数天然产物生物合成的初始原料。糖类在自然界分布广泛，常占植物干重的 80% ~90%，与蛋白质和核酸共同构成最基本的生命物质。随着近些年来科学研究的不断深入，人们逐渐认识到在生命过程中，糖不仅能作为能量物质（如葡萄糖、淀粉和糖原等）和结构物质（如纤维素、几丁质等）以单糖、寡糖和多糖形式直接参与生命过程，而且更主要的是其可以以糖缀合物的形式（即糖与其他生物大分子以共价键相连所形成的化合物，如糖蛋白、糖肽、糖脂等）参与许多重要的生命活动。因此，糖具有重要的生物功能，一切重要的生命活动过程都有作为内源物质的糖参与。众多天然药物的药理活性与糖及其衍生物关系密切，尤其是很多糖、多糖与非糖物质结合的苷类等物质具有明显的生理活性。同时，由于糖和糖苷类是构成生药的主要组成部分，化学性质活泼，所以其往往也是中药和天然药物提取、精制过程中的难点和要点。还有一些具有营养、强壮作用的药物，如人参、灵芝、黄芪、枸杞子、香菇、刺五加等都含有大量的糖类，同时糖类也是它们的有效成分。其中有些多糖在抗肿瘤、抗肝炎、抗心血管疾病、抗衰老等方面具有独特的生物活性。

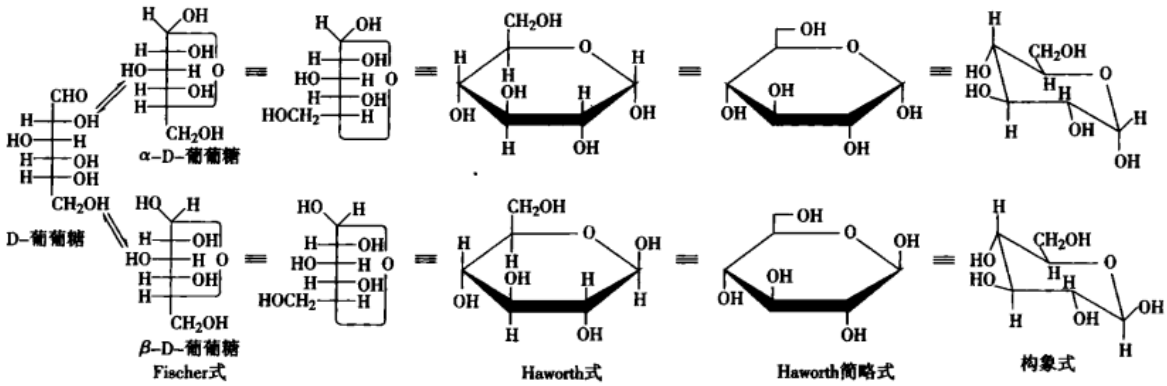
1.1.1　糖的结构和分类

按照组成糖类物质成分的糖基个数，可将糖类分为单糖、低聚糖和多聚糖等。

1.1.1.1　单糖类

单糖类（monosaccharides）通式为 $(CH_2O)_n$，是具有多羟基醛（醛糖类）或多羟基酮（酮糖类）类化合物，也是组成糖类及其衍生物的基本单元。现已发现的天然单糖有 200 多种，$n = 3 \sim 8$，以五碳（戊糖）、六碳（己糖）单糖最多。大多数单糖在生物体内是呈结合状态的，仅有葡萄糖（glucose）和果糖（fructose）等少数单糖呈游离状态存在。

单糖常用 Fischer 式、Haworth 式及构象式表示。现以葡萄糖为例，说明单糖的立体结构以及 Fischer 式、Haworth 式和构象式之间的转变。



糖的构型，在 Fischer 式中最后一个手性碳原子上—OH 向右的为 D 型，向左的为 L 型。而 Haworth 式中 C_5（六碳糖）或 C_4（五碳糖）上的取代基向上的为 D 型；反之，向下的为 L 型。

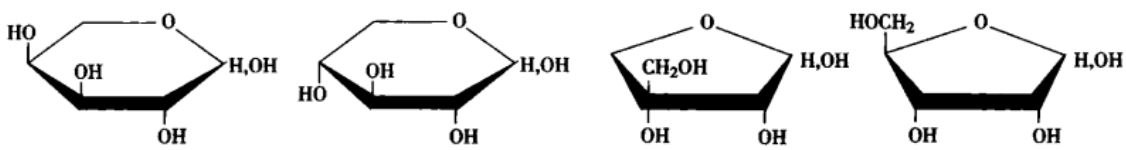
单糖成环后新形成的一个不对称碳原子称为端基碳，生成的一对差向异构体有 α、β 两种构型，α、β 的判断方式如下。从 Fischer 式看：（C_1 与 C_5 的相对构型）C_1—OH 与原 C_5（六碳糖）或 C_4（五碳糖）—OH 顺式为 α、反式为 β。从 Haworth 式看：C_1—OH 与 C_5（或 C_4）上取代基之间的关系，同侧为 β 型，异侧为 α 型。

单糖的英文命名中，醛糖字尾用-ose，酮糖为-ulose，糖醛酸为-uronic acid，五元氧环呋喃糖为-furanose，六元氧环吡喃糖为-pyranose，前面常冠以 α、β 和 D、L 以表示构型。

（1）常见的单糖

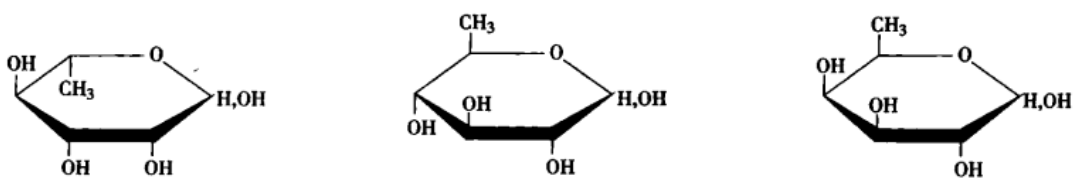
1）五碳醛糖（aldopentoses）

常见的有 L-阿拉伯糖（L-arabinose，Ara）、D-木糖（D-xylose，Xyl）、D-芹糖（D-apiose）、D-核糖（D-ribose，Rib）等。



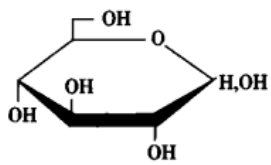
2）甲基五碳醛糖

常见的有 L-鼠李糖（L-rhamnose，Rha），D-鸡纳糖（D-auinovose），D-夫糖（D-fucose）等。

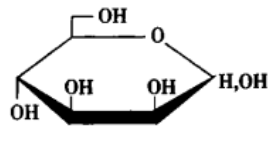


3）六碳醛糖（aldohexoses）

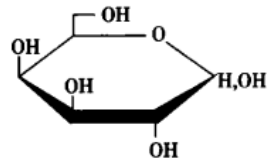
常见的有 D-葡萄糖（D-glucose，Glc），D-甘露糖（D-galactose，Gal），D-半乳糖（D-mannose，Man）等。



D-葡萄糖



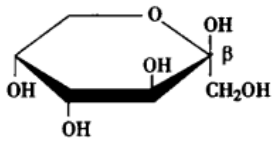
D-甘露糖



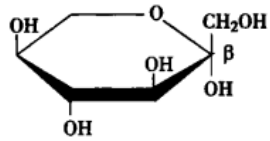
D-半乳糖

4)六碳酮糖(ketohexose)

常见的有 D-果糖(D-fructose, Fru),L-山梨糖(L-sorbose, Sor)等。



D-果糖

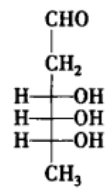


D-山梨糖

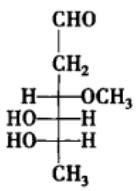
(2)特殊单糖

1)去氧糖(deoxysugars)

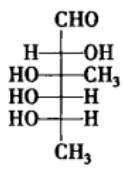
去氧糖是单糖分子中的一个或两个羟基被氢原子代替的糖。强心苷中常见 6-去氧糖,2,6-二去氧糖及 3-O-甲醚等,如 D-毛地黄毒糖(D-digitoxose)、L-夹竹桃糖(L-oleandrose)等;菌类多糖和微生物代谢产物中可见 3,6-二去氧糖,如 L-红霉糖(L-cladinose)等;2-去氧-D-核糖则是组成脱氧核糖核酸(DNA)的糖元,有着重要的生物学意义。



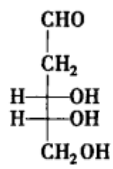
D-毛地黄毒糖



L-夹竹桃糖



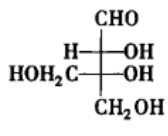
L-红霉糖



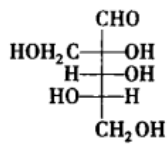
2-去氧-D-核糖

2)支碳链糖

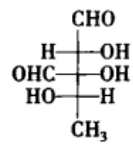
该类糖较为特殊,常见的有芹苷(apiin)中的 D-芹糖(D-apiose)、金缕梅鞣质结构中的 D-金缕梅糖(D-hamamelose),链霉素中的 L-链霉糖(L-streptose)等。命名时将侧链作为取代基,如金缕梅糖可命名为 2-C-羟甲基-D-核糖。



D-芹糖



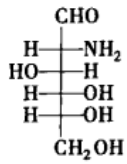
D-金缕梅糖



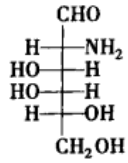
L-链霉糖

3)氨基糖(glycosamine)

单糖分子的一个或几个醇羟基被氨基替代的糖称为氨基糖。自然界中存在最多的是 2-氨基-2-去氧六碳醛糖,主要存在于微生物和动物中,如存在于甲壳素单元的 2-氨基-2-去氧-D-葡萄糖(又称葡萄糖胺),构成硫酸软骨素的 2-氨基-2-去氧-D-半乳糖,构成氨基激糖苷类抗生素的多种糖类等。现已发现 60 余种。常用的链霉素、庆大霉素、新霉素、卡那霉素等中均含有氨基糖。



2-氨基-2-去氧-D-葡萄糖

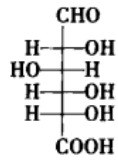


2-氨基-2-去氧-D-半乳糖

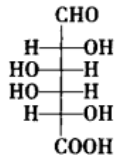
(3)单糖衍生物

1)糖醛酸(glycuronic acid)

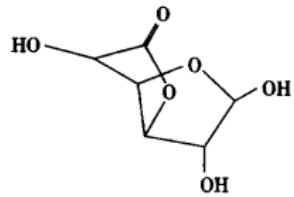
糖醛酸是单糖分子中的伯羟基氧化成羧基后的衍生物,主要存在于苷和多糖类化合物中,常见的糖醛酸有 D-葡萄糖醛酸、D-半乳糖醛酸和 D-甘露糖醛酸等。糖醛酸易内酯化,D-葡萄糖醛酸在溶液中会与 D-葡萄糖醛酸-γ-内酯形成动态平衡。



D-葡萄糖醛酸



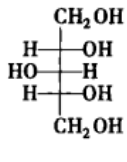
D-半乳糖基酸



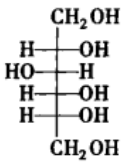
D-葡萄糖醛酸-γ-内酯

2)糖醇(glycittol)

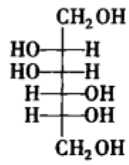
糖醇是单糖的醛或酮被还原形成的多元醇,在天然界分布广泛,基本命名是以-itol 替代母体醛糖的-ose。糖醇有的也具有甜味,常见的有木糖醇(xylitol)、D-山梨醇(D-sorbitol)、D-甘露醇(D-mannitol)、卫矛醇(evonymitol)等。其中,木糖醇是可代替糖用的最甜的糖醇。



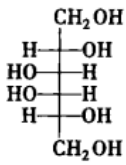
木糖醇



D-山梨醇



D-甘露醇



卫矛醇

3)环醇(cyclitol)

环醇是环状的多羟基化合物,在生源上亦居于糖的衍生物。生物体内最常见的是肌醇(环己六醇,inositols)。

4)糖的磷酸酯

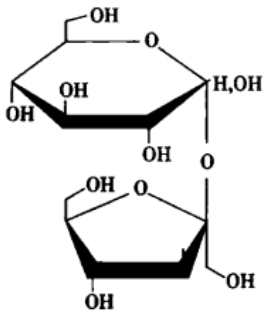
如 n-D-葡萄糖磷酸酯等。

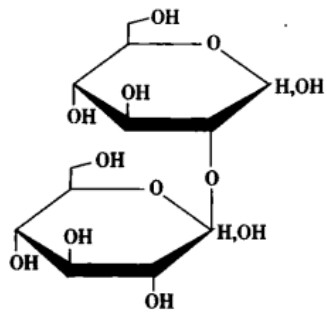
1.1.1.2 低聚糖类

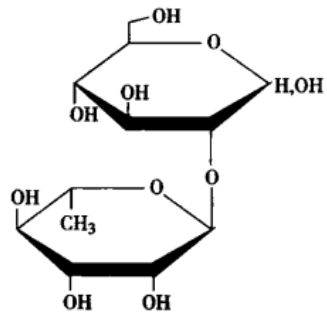
低聚糖(oligosaccharide)是由 2~9 个单糖通过苷键结合而成,按含有的单糖的个数可分为二糖、三糖、四糖等。二糖系由单糖分子中的端基羟基与另一分子单糖中的羟基之一脱水而形成的。常见的二糖有蔗糖、槐糖、麦芽糖、龙胆二糖、冬绿糖、蚕豆糖、昆布二糖、芜香煽、新橙皮糖等。根据是否含有游离醛基或酮基,可进一步分为还原糖和非还原糖。常见的还原性二糖有麦芽糖(maltose,由 α-D-葡萄糖的端基羟基与另一分子 D-吡喃葡萄糖 C_4 上的羟基缩合而成)、纤维二糖(cellubiose,由 β-D-葡萄糖的端基羟基与另一分子 D-吡喃葡萄糖 C_4 上的羟基缩合而成)、乳糖(lactose,由 β-D-吡喃半乳糖的端基羟基与 D-吡喃葡萄糖 C_4 上的羟基缩合而成)、龙胆二糖(dextrinose,由 β-D-吡喃葡萄糖的端基羟基与 D-吡喃半乳糖 C_6 上的羟基缩合而成)等。常见的非还原性二糖有蔗糖(sucrose,由 α-D-吡喃葡萄糖的端基羟基和 β-D-呋喃果糖

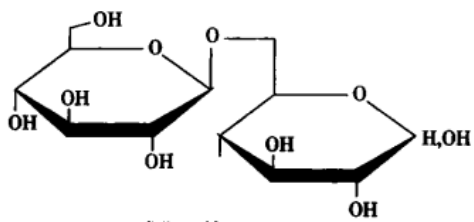
的端基羟基脱水而成)等。植物中的三糖及其以上的低聚糖多为蔗糖的衍生物,即在蔗糖的基础上接糖生成,所以多为非还原糖。许多低聚糖并非是生物体内游离物质,而是多种酶或酸对多聚糖或苷的水解产物。低聚糖的性质和单糖近似,水溶性大,聚合度低的有甜味。

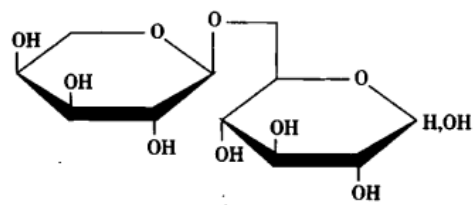
低聚糖的化学命名方法是以末端糖作为母体,末端以外的糖作为糖基,并标明糖与糖的连接位置、糖的成环形式以及苷键的构型等,如槐糖命名为:2-O-β-D-glucopyranose 或 β-D-glucopyranosyl-(1→2)-D-glucopyranose。

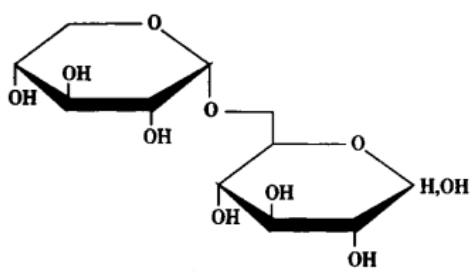

蔗糖

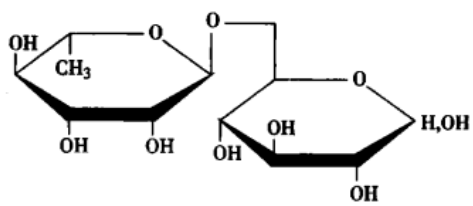

槐糖

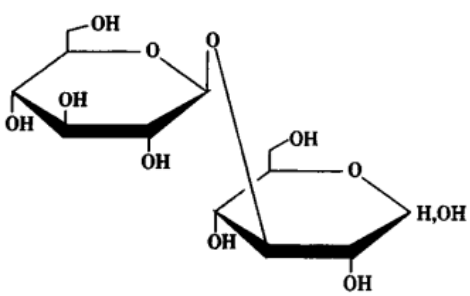

新橙皮糖

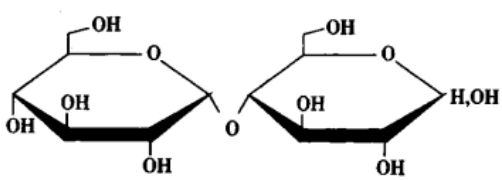

龙胆二糖


蚕豆糖

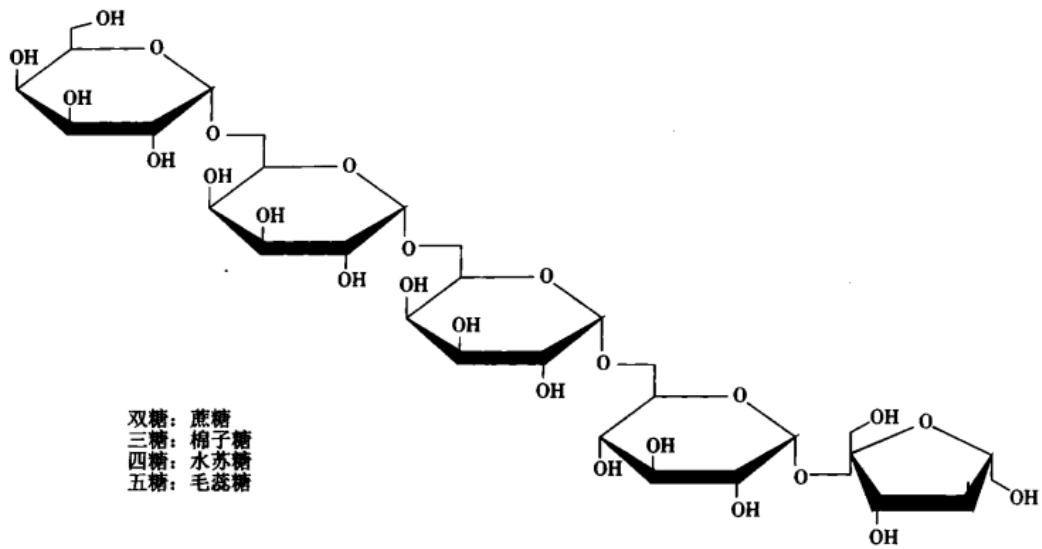

冬绿糖


芸香糖


昆布二糖


麦芽糖

植物中的三糖多数是在蔗糖的基础上再连接一个糖而成，如龙胆三糖、甘露三糖、棍子糖等。四糖（如水苏糖）、五糖（如毛蕊糖）是在三糖的结构上再延长。



1.1.1.3 多聚糖类

多聚糖类（polysaccharides），也称多糖，是由十个以上单糖分子聚合而成，通常由几百甚至几千个单糖分子组成。由一种单糖组成的多糖，称为均多糖（homosaccharide），由两种以上不同的单糖组成的多糖，称杂多糖（heterosaccharide）。在许多多糖结构中除含有单糖外，还含有糖醛酸、去氧糖、氨基糖与糖醇等，且可有取代基，如 O-乙酰基、N-乙酰基、磺酸基等。

按在生物体内的功能多糖可分为两类：一类是不溶于水的动植物的支持组织，如植物中的纤维素、甲壳类动物中的甲壳素等；另一类为动植物的储藏养料，可溶于热水形成胶状溶液，能经两次催化水解释放出单糖为动植物提供能量，如淀粉、肝糖原等。许多多糖具有显著的生物活性，如女贞子多糖、刺五加多糖、灵芝多糖、黄精多糖、黄多糖都可促进人体的免疫功能；人参多糖和香菇多糖具有抗突变和抗癌作用；鹿茸多糖可抗溃疡；茶叶多糖具有抗凝血、抗血栓和降血脂作用等。

（1）植物多糖

1）淀粉（starch）

淀粉主要存在于植物的叶、根和种子中，呈颗粒状。颗粒状淀粉并不溶于水，只有经加热颗粒破裂后才能与水混合成胶态悬浮液。淀粉由直链淀粉（amylose）和支链的胶淀粉（amylopectin）组成。直链淀粉为 α-1,4-连接的 D-葡萄吡喃聚糖，聚合度一般为 300～350，高的可达 1 000，能溶于热水得澄明溶液，通常占淀粉总量的 17%～34%。胶淀粉也是 α-1,4-葡聚糖，但有 α-1,6-的支链，平均支链长为 25 个葡萄糖单位，聚合度为 3 000 左右，不溶于冷水，在热水中呈黏胶状。淀粉分子呈螺旋状结构，每一个螺环由六个葡萄糖组成。因碘分子或离子可以进入螺环通道中形成有色的包络化合物，故遇碘可显色。其呈现的颜色与聚合度有关。随着聚合度的增高，其颜色逐渐加深（由红色→紫色→紫蓝色→蓝色）。通常聚合度为 4～6 不呈色，12～18 呈红色，50 以上呈蓝色。因胶淀粉螺旋结构的通道在分支处被中断，虽然整个分子的聚合度很高，但其支链的平均聚合度只有 20～25，故遇碘仅呈紫红色。直链淀粉则遇碘呈

蓝色。淀粉通常无明显的药理作用,大量用作制取葡萄糖的原料,在制剂中常作为辅料使用。淀粉粒的形态结构是天然药物显微鉴定的特征之一。

2)菊糖(inulin)

菊糖为 35 个左右的 D-果糖以 β-2,4-糖苷键连接在 D-葡萄糖上。这种果聚糖广泛分布于菊科植物中,常用于肾清除率的测定。菊糖的形态结构可作为天然药物显微鉴定的特征之一。

3)树胶(gum)

树胶是高等植物枝干受伤或受菌类侵袭后自伤口渗出的分泌物,在空气中干燥后形成半透明的块状物,是一种有分支结构的杂多糖,如来自豆科植物的阿拉伯胶(acacia)和西黄芪胶(tragacanth),主要用做制剂的赋形剂、混悬剂、黏合剂和乳化剂。前者是一种有分支结构的杂多糖,来自豆科 Acacia 属植物。后者则来自于豆科 Astragalus 属植物。

4)黏液质(mucilage)和黏胶质(pectic substance)

黏液质为存在于植物种子、果实、根、茎和海藻中的一类黏多糖,是保持植物水分的基本物质。黏胶质可溶于热水,冷后呈冻状,为高等植物细胞质的构成物质,有些具有较高的生物活性,如人参果胶对 S-180 瘤株具有一定的抑制作用。从化学结构上看黏液质和黏胶质都属于杂多糖类。

5)纤维素(cellulose)

纤维素是构成植物细胞壁及支柱的主要成分,纤维素是由许多葡萄糖结构单位以 β-1,4-糖苷键互相连接而成的,它的聚合度一般为 3 000 ~ 5 000,分子结构呈直线状,具有一定的强度和刚性,不易被稀酸或碱水解。人的消化道中没有水解纤维素中 β-1,4-葡萄糖苷键的酶,所以人不能消化纤维素,但人体内的纤维素又是必不可少的,因为纤维素可帮助肠胃蠕动,以提高消化和排遗能力。

6)半纤维素(hemicellulose)

半纤维素是一类不溶于水但能被稀碱(2% ~ 20% NaOH)溶出的酸性多糖,与纤维素、木质素共同组成了细胞壁,是植物的支持组织。半纤维素主要包括木聚糖、甘露聚糖、半乳聚糖以及由两种以上糖组成的杂多糖,如葡萄甘露聚糖、阿拉伯半乳聚糖等。在糖的支链上多连有糖醛酸,故为酸性多糖。

7)果聚糖(fructans)

果聚糖在高等植物及微生物中均有存在。菊淀粉(inulin)是一类广泛存在于菊科植物的果聚糖。通过 D-果糖以 β-2,4-糖苷键连接在 D-葡萄糖上,其聚合度为 35 左右,可用于肾清除率的测定。levans 是另一类果聚糖,通过 β-2,6-连接而成,其末端也是 D-葡萄糖,并有 β-2,1-分支,聚合度为 20 ~ 50 的存在于草的茎叶中。

(2)动物多糖

1)糖原(glycogan)

糖原的结构与胶淀粉相似,只是聚合度比胶淀粉大,分支程度高,平均支链长 12 ~ 18 个葡萄糖单位,遇碘液呈红褐色。糖原为动物和许多细菌、真菌的储藏养料,主要存在于肝脏与肌肉中,约占肝重量的 5% 和肌肉重量的 0.5%。

2)甲壳素(chitin)

甲壳素是组成甲壳类昆虫外壳的多糖,许多真菌和酵母菌的细胞壁中也有存在。其结构和稳定性与纤维素类似,由 N-乙酰基葡萄糖胺通过 β-1,4-连接而成,大多不溶于水,对稀酸和

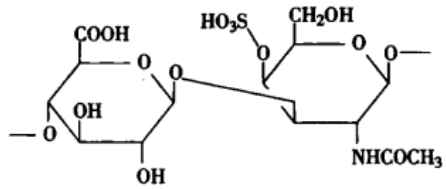
稀碱都很稳定,经酶解后其不同聚合度的低聚糖在医药、食品、农药上有广泛的应用。

3)肝素(heparin)

肝素由两种二糖单元聚合而成,分子量均为5 000~15 000。主要存在于肝与肺中,为高度硫酸酯化的右旋多糖,有很强的抗凝血作用,其钠盐主要用于防治血栓形成。

4)硫酸软骨素(chondroitin sulfate)

硫酸软骨素具有降低血脂、改善动脉粥样硬化的作用,是动物组织的基础物质,也是软骨的主要成分,在动物体内用以保持组织的水分和弹性。硫酸软骨素有A、B、C等数种,其中A是软骨的主要成分,是由D-葡萄糖醛酸和N-乙酰-D-半乳糖胺通过β-1,3-糖苷键连接而成。当C_6羟基被硫酸酯化后则称为软骨素C。由半乳糖胺和L-艾杜糖醛酸组成双糖重复单位的聚合物则称软骨素B,也是软骨的主要成分。



软骨素A(chondroitin-4-sulfate)

5)透明质酸(hydaluronic acid)

透明质酸是由D-葡萄糖醛酸和N-乙酰氨基葡萄糖通过β-1,3-连接组成的二糖,单位为重复单位,每个重复单位通过β-1,4-相互连接而成,其分子量可达几百万。为存在于眼球玻璃体、关节液、皮肤等组织中的酸性黏多糖,主要起润滑和缓冲作用,以及阻止微生物入侵及毒性物质的扩散。由于是皮肤中的天然成分,也用做护肤霜的基质。

由氨基己糖和糖醛酸组成重复单位的杂多糖称为酸性黏多糖,亦称糖胺聚糖,如上述的肝素、硫酸软骨素、透明质酸等均属于糖胺聚糖。虽然在不同的酸性黏多糖中,氨基己糖及糖醛酸不同,糖上的取代基也不同,但由于分子中部含有许多羧基和硫酸基,故均呈酸性。在生物体内,糖胺聚糖常以蛋白质结合状态存在,这种结合物质统称为蛋白聚糖。

1.1.2 糖的物理性质

1.1.2.1 单糖的性质

(1)旋光性

一切单糖都含有不对称碳原子,所以都有旋光的能力,能使偏振光的平面向左或向右旋转。使偏振光平面向左转的称为左旋糖,使偏振光平面向右转的称右旋糖。

糖的旋光性是用比旋光度(又称比旋度或旋光率)来表示的。比旋光度是一个物质的单位浓度(g/mL)在1 dm长的旋光管内,20 ℃、钠光下的旋光读数,它是一种物质的物理常数,与糖的性质、实验温度、光源的波长和溶剂的性质有关。

(2)变旋性

一个旋光体溶液放置后,其比旋光度改变的现象称变旋(mutarotation)。变旋的原因是糖从一种结构α-型变到另一种结构β-型,或相反地从β-型变为α-型,变旋作用是可逆的。当α与β两型互变达到平衡时,比旋光度不再改变。α-及β-D-葡萄糖平衡时其比旋光度

为 +52.5°。加微量碱液可促进糖的平衡。

(3)甜度

糖有甜味,但甜度大小不同,如以蔗糖为标准定为 100 度,其他糖类的相对甜度如表 1-1 所示。

表 1-1　糖类相对甜度值

糖	甜度	糖	甜度
果糖	173.3	鼠李糖	32.5
转化糖	130	麦芽糖	32.5
蔗糖	100	半乳糖	32.1
葡萄糖	74.3	棉子糖	22.6
木糖	40	乳糖	16.1

从上表可以看出果糖最甜,乳糖最不甜,各糖的甜度大小次序如下:果糖 > 转化糖 > 蔗糖 > 葡萄糖 > 木糖 > 鼠李糖 = 麦芽糖 > 半乳糖 > 棉子糖 > 乳糖。

转化糖(水解后的蔗糖,含自由葡萄糖和果糖)及蜂蜜糖一般较甜,是因为含有一部分果糖的关系。糖的甜度无疑与其化学结构有关,必然是由于糖分子中的某些原子或基团对舌尖味觉神经所起的刺激而引起的。多糖无甜味,是因为其分子太大,不能透入舌尖的味觉乳头细胞。

1.1.2.2　低聚糖的性质

(1)蔗糖

蔗糖为白色晶体,易溶于水,有甜味,有旋光作用,比旋光度为 +66.5°,但无变旋作用(因无 α、β 型)。

(2)麦芽糖

麦芽糖为白色晶体,易溶于水,甜度仅次于蔗糖,有旋光作用和变旋作用,比旋光度为 +136°。

(3)乳糖

乳糖为白色晶体,溶于水,微甜,为右旋糖,其最终比旋光度为 +55.3°,有变旋性。

1.1.2.3　多聚糖的性质

(1)淀粉

淀粉分为直链淀粉和支链淀粉。支链淀粉在冷水中不溶解,略溶于热水,但支链淀粉吸收水分,吸水后膨胀成糊状。支链淀粉常与磷酸结合,直链淀粉则不与磷酸结合。直链淀粉与支链淀粉皆与碘作用而显色,直链淀粉与碘作用显蓝色,支链淀粉与碘作用则成紫红色。

(2)纤维素

纤维素极不易溶于水,人体也不能消化纤维素。纤维素在稀酸液中不易水解,但在相当大浓度的强酸中加热即可分裂成纤维二糖。纤维素溶于发烟硝酸、无水氟化氢、浓硫酸及浓磷酸中。

1.1.3　糖的化学性质

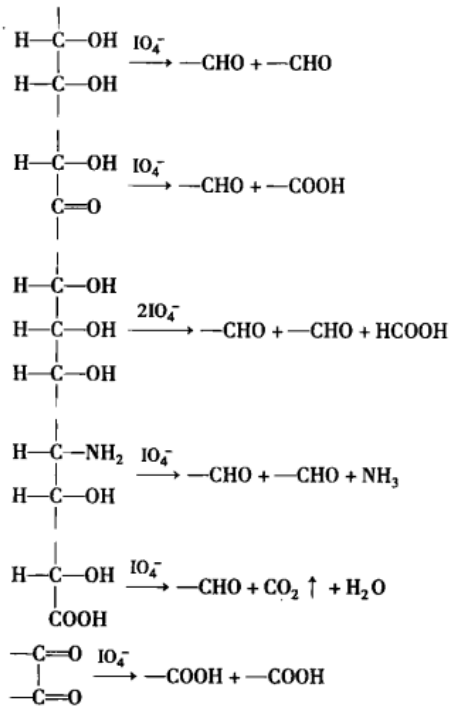
糖的化学性质在普通有机化学中已有所涉及,下面介绍的主要是一些与糖的分离和结构

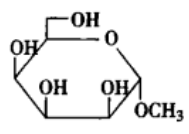
测定密切相关的化学反应。

1.1.3.1 氧化反应

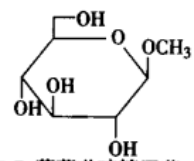
单糖分子有醛(酮)基、伯醇基、仲醇基和邻二醇基结构单元,通常醛(酮)基最易被氧化,伯醇次之。在控制反应条件的情况下,不同的氧化剂可选择性地氧化某些特定的基团。如 Ag^+、Cu^{2+} 以及溴水可将醛基氧化成羧基,硝酸可使醛糖氧化成糖二酸,过碘酸和四醋酸铅可氧化邻二羟基。以 Ag^+ 作氧化剂生成的是金属银,称之为银镜反应(Tollen reaction)。以 Cu^{2+} 作氧化剂生成的是砖红色的氧化亚铜,称之为弗林反应(Fehling reaction)。

在糖苷类和多元醇的结构研究中,过碘酸氧化反应是一个常用的反应,该反应的特点是:①不仅能氧化邻二醇,而且对于 α-氨基醇、α-羟基醛(酮)、α-羟基酸、邻二酮、酮酸和某些活性次甲基也可氧化,只是对于 α-羟基醛(酮)反应慢,对酮酸反应非常慢;②在中性或弱酸性条件下,对顺式邻二醇羟基的氧化速度比反式快得多,如对 α-D-甘露醇吡喃糖甲苷的反应速度大大快于 β-D-葡萄吡喃糖甲苷,但在弱碱性条件下顺式和反式邻二羟基的反应速度相差不大;③对固定在环的一边并无扭曲余地的邻二醇羟基不反应,如过碘酸不与 1,6-β-D-葡萄呋喃糖酐反应;④对开裂邻二醇羟基的反应几乎是定量进行的,生成的 HIO_3 可以滴定,最终的降解产物(如甲醛、甲酸等)也比较稳定;⑤反应在水溶液中进行。通过测定 HIO_4 的消耗量以及最终的降解产物,可以推测糖的种类、糖环的大小(吡喃糖或呋喃糖)、糖与糖的连接位置、分子中邻二醇羟基的数目以及碳的构型等。

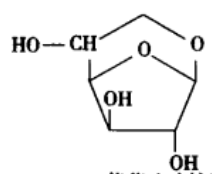




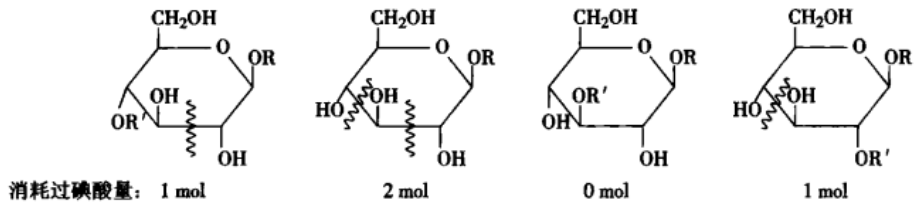
α-D-甘露吡喃糖甲苷

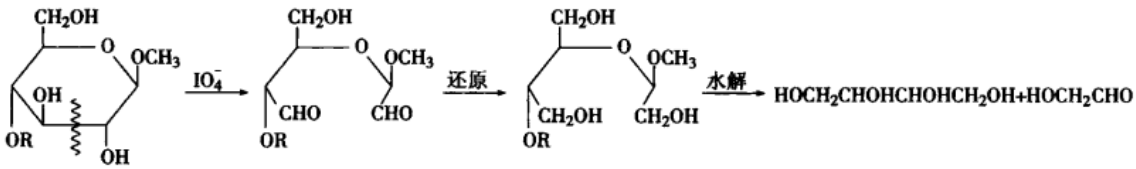


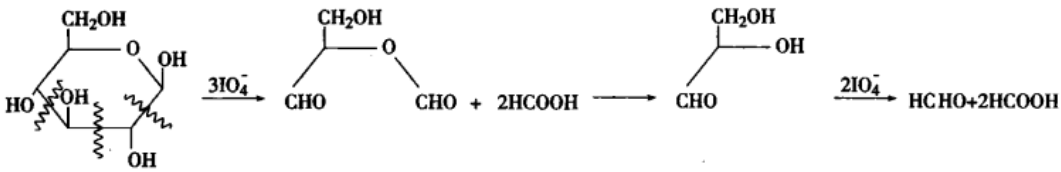
β-D-葡萄吡喃糖甲苷



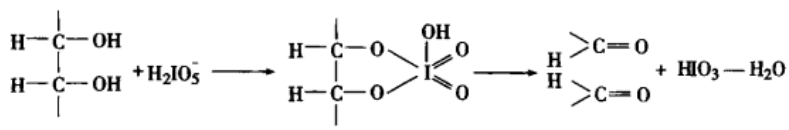
1,6-β-D-葡萄呋喃糖酐

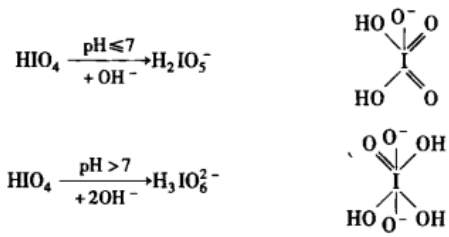






过碘酸氧化的作用机理是，首先过碘酸与邻二醇羟基形成五元环状酯的中间体，然后再将醇羟基氧化成羰基。在酸性或中性介质中，过碘酸以一价的 $H_2IO_5^-$ 离子作用，其中碘离子呈六面体结构，这就是为什么在酸性或中性条件下对顺式的氧化比反式快得多的原因。虽然 a、e 键两面角相近，但 a、e 键可通过环的扭曲形成半船式，使 a、e 键上的醇羟基处于同一平面，有利于五元环状酯中间体的形成；而 e、e 键则无法通过环扭曲使 e、e 键上的醇羟基处于同一平面。在碱性条件下，由于碘离子是八面体，与 a、e 和 e、e 键上醇羟基都可形成稳定的中间体，故顺式和反式的反应速度相同。



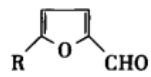


四醋酸铅反应机理与过碘酸相似，只是作用能力比过碘酸强，如过碘酸在室温下不能氧化草酸，而四醋酸铅可以；立体选择性高，如对呋喃糖反式二醇羟基不能氧化；需要在有机溶剂中进行（如醋酸、二氧六环等），故在多糖类化合物研究中其应用受到一定限制。

1.1.3.2　糠醛形成反应

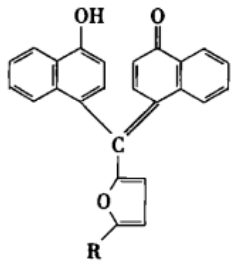
单糖在浓酸加热作用下，脱去 3 分子水，生成具有呋喃环结构的糠醛衍生物。多糖和苷类化合物在浓酸的作用下首先水解成单糖，然后再脱水形成相应的产物。五碳醛糖生成的是糠

醛，甲基五碳醛糖生成的是5-甲基糠醛，六碳醛糖生成的是5-羟甲基糠醛，六碳糖醛酸生成的是5-羧基糠醛（往往会进一步脱羧最终形成糠醛）。通常在形成糠醛的反应中五碳醛糖和甲基五碳醛糖较六碳醛糖容易，生成的产物也较稳定；六碳酮糖较六碳醛糖容易，生成的5-羟甲基糠醛的产率也较高。

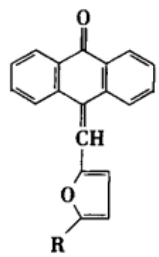


五碳糖	R = H	糖醛	b. p. 161 ℃
甲基五碳糖	$R = CH_3$	5-甲基糖醛	b. p. 187 ℃
六碳糖	$R = CH_2OH$	5-羟甲基糖醛	b. p. 114 ~ 116 ℃/1 mmHg
六碳糖醛酸	R = COOH	5-羧基糖醛	

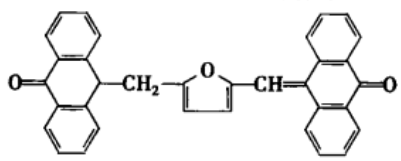
糠醛衍生物可以和许多芳胺酚类以及具有活性次甲基基团的化合物缩合生成有色的化合物（酚和胺的缩合位置在邻对位）。许多糖的显色剂就是根据这一原理配制而成的。如常用于糖类和苷的检测反应——Molish 反应的试剂就是浓硫酸和 α-萘酚。常用的色谱显色剂是邻苯二甲酸和苯胺。在这些试剂中，常用的酸有无机酸如硫酸、磷酸等，有机酸如三氯乙酸、邻苯二甲酸、草酸等，其中中强酸具有水解苷键的作用。常用的酚有苯酚、间苯二酚、α-萘酚、β-萘酚等。常用的胺则有苯胺、二苯胺、氨基酚、联苯胺等。常用的具有活性次甲基的化合物是蒽酮等。由于各类糖形成糠醛衍生物的难易程度不同、生成的产物不同、产物的挥发度不同、形成的缩合产物的呈色也不同，因此可利用糠醛反应形成的不同颜色来区别五碳糖、六碳酮糖、六碳醛糖、糖醛酸等。



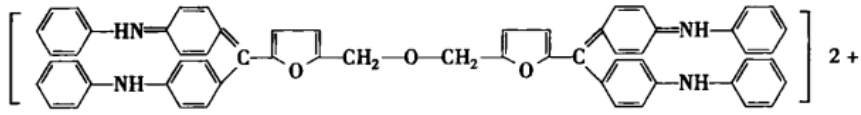
糠醛及衍生物与 α-萘酚缩合物



糠醛及衍生物与蒽酮缩合物



5-羟甲基糠醛与蒽酮的缩合物



5-羟甲基糠醛与二苯胺的缩合物

1.1.3.3　羟基反应

糖及苷的羟基反应包括醚化、酯化、缩醛(缩酮)化以及与硼酸的络合反应等。在糖及苷的羟基中最活泼的是半缩醛羟基,次之是伯醇羟基,再次之是 C_2—OH。这是因为半缩醛羟基和伯醇羟基处于末端,在空间上较为有利;C_2—OH 则受羰基诱导效应的影响,酸性有所增强。如在对葡萄吡喃糖进行对甲苯磺酸酰化反应中,优先生成 6-O-对甲苯磺酸酯和 2,6-二-O-对甲苯磺酸酯。在环状结构中,平状键羟基要比直立键羟基活泼。

(1)醚化反应

糖及其苷常用的醚化方法有 Haworth 法、Purdic 法、箱守法。

1)Haworth 法

Haworth 法是以硫酸二甲酯作试剂,在浓 NaOH 中进行。该法的缺点是要获得全甲醚化产物需反复多次进行。试剂与反应物的摩尔比为 1∶1时可获得糖的甲苷。

样品 + Me_2SO_4 + NaOH(浓)——→醇羟基甲基化物

2)Purdic 法

Purdic 法是以碘甲烷作试剂,Ag_2O 作催化剂,该法虽然较 Haworth 法甲醚化能力强,但也需反复进行,且由于 Ag^+ 的存在不能用于还原糖的甲醚化。

样品 + MeI + Ag_2O ——→全甲基化物(醇羟基)

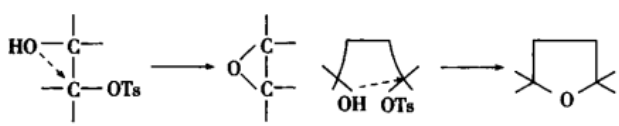
3)箱守法

箱守法的甲醚化能力最强,后处理也相对简单,是最常用的甲醚化方法。箱守法所用的试剂是 NaH 和 MeI,溶剂是二甲基亚砜(DMSO),由于多数甲醚化方法都使用了碱作为催化剂,不但羧基不能甲醚化,而且在甲醚化过程中也会引起酯和酯苷键的断裂。

样品 + DMSO + NaH + MeI ——→全甲基化物

(2)酰化反应

最常用的糖及苷的酰化反应是乙酰化和甲苯磺酰化。羟基的反应活性与醚化类似,如对甲苯磺酰化反应,由于受空间位阻的影响,主要发生在伯醇上。通常 C_3—OH 最难酰化,可能是两侧羟基被酰化后空间障碍较大的缘故。磺酸酯碱水解时常引起羟基的构型发生改变,如有游离羟基存在时,常可生成三元或五元环氧化物。



在糖及苷的分离、鉴定和合成时乙酰化反应是常用的反应。所用的溶剂多为醋酐,催化剂多为吡啶、氯化锌、醋酸钠等,通常在室温下放置即可获得全乙酰化物。

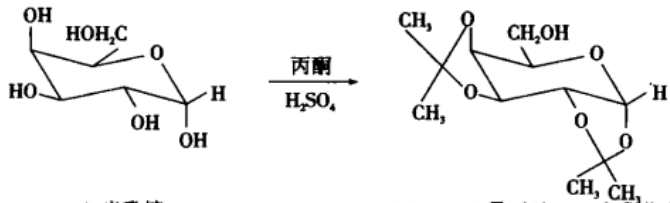
糖及苷 + 醋酐 + 吡啶(氯化锌或醋酸钠)——→全乙酰化物

(3)缩酮和缩醛化反应

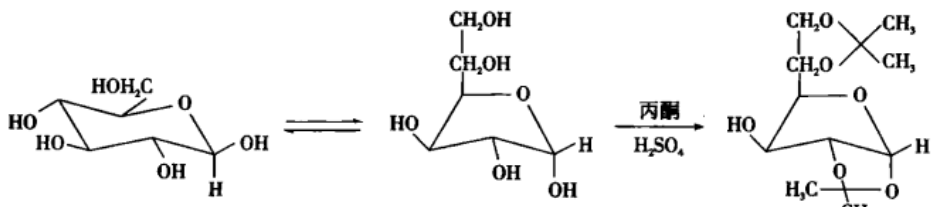
醛或酮在脱水剂作用下易与具有适当空间的 1,3-二醇羟基或邻二醇羟基生成环状的缩

醛(acetal)或缩酮(ketal)。常用的脱水剂是矿酸、无水氯化锌、无水硫酸铜等。通常醛易与1,3-二醇羟基生成六元环状物,酮易与顺邻二醇羟基生成五元环状物。缩醛和缩酮衍生物与苷一样对碱稳定,对酸不稳定,既可以利用缩醛、缩酮反应作为某些羟基的保护剂,也可以利用它来推测结构中有无顺邻二醇羟基或1,3-二醇羟基。对于特定的糖,还可推测其氧环的大小。

丙酮与邻二醇羟基生成的五元环状缩酮称为异丙叉衍生物。在游离糖生成异丙叉衍生物过程中,为了生成更多的异丙叉物,其氧环的大小可随之改变。

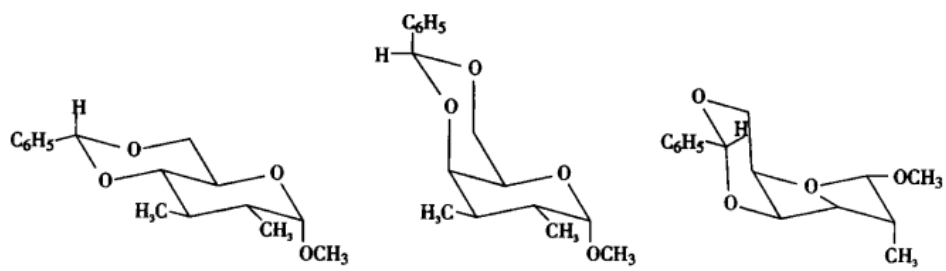


α-D-半乳糖　　1,2;3,4-二-O-异丙叉-α-D-半乳吡喃糖



D-葡萄糖　　1,2;5,6-二-O-异丙叉-α-D-葡萄吡喃糖

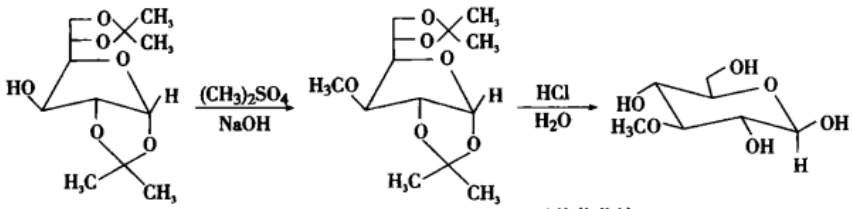
苯甲醛与糖生成的六元环状缩醛称为苯甲叉衍生物。苯甲醛与吡喃糖生成的苯甲叉衍生物有顺式和反式两种,其中顺式又有O-内位和H-内位两种,以O-内位构象较稳定,在反式苯甲叉衍生物中,虽然导入了一个手性碳原子,由于较大的取代基必定处于横键上,而且糖的氧环构象也不能发生改变,故没有异构体产生。



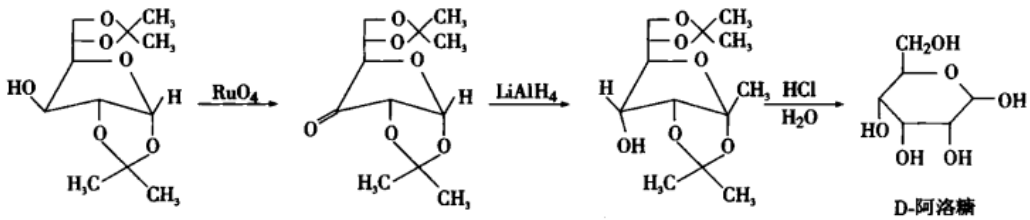
反式4,6-苯甲叉-α-D-葡萄吡喃糖甲苷　　顺式(O-内位)　　顺式(H-内位)

4,6-O-苯甲叉-α-D-半乳吡喃糖甲苷

缩醛或缩酮可以保护游离糖的一对或两对羟基。因为缩醛对酸敏感,对碱比较稳定,反应后可用温和的酸水解除去。如合成3-O-甲基葡萄糖,又如改变D-葡萄糖的C_3的立体化学,使其转变成D-阿洛糖(D-allose)。

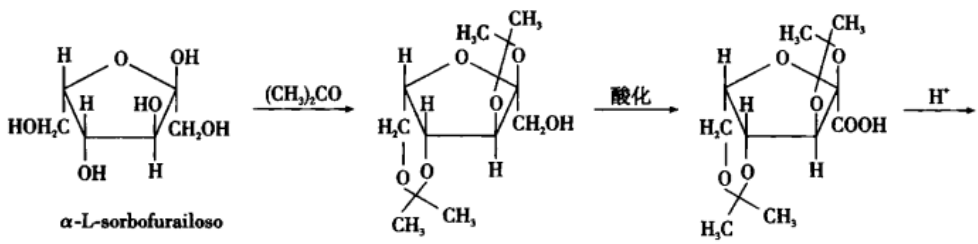


3-O-甲基葡萄糖

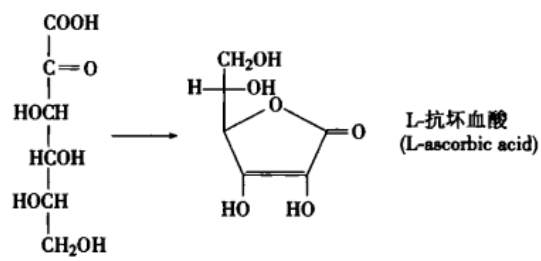


D-阿洛糖

由山梨糖制备 L-抗坏血酸经下列反应，其中利用丙酮与 2,3-和 4,6-羟基生成两对缩酮以保护不受氧化。



α-L-sorbofurailoso



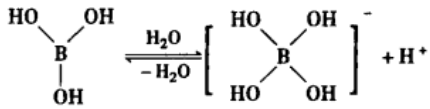
L-抗坏血酸
(L-ascorbic acid)

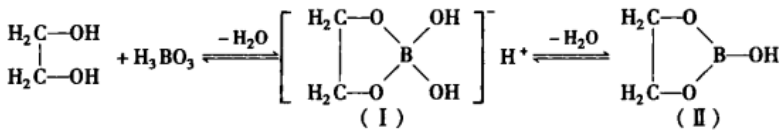
(4)硼酸的络合反应

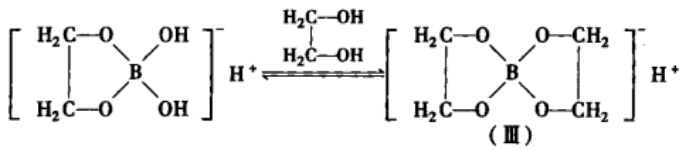
许多具有邻二羟基的化合物可与硼酸、钼酸、铜氨、碱土金属等试剂反应生成络合物，使它们的理化性质发生了较大的改变，据此可用于糖、苷等化合物的分离、鉴定以及构型的确定。

硼酸是一种 Lewis 酸，在水溶液中可与—OH 络合，由原来的平面三叉形变为四面体，由于硼酸的四面体结构没有平面三叉形结构稳定，故硼酸仅为一种弱酸。硼酸能与具有适当空间位置的二羟基(1,2 或 1,3)结合形成五元或六元环状络合物，由于络合物的形成，使硼原子变成四面体结构，使其酸性和导电度均增加。该络合分两步进行，首先硼酸与邻二羟基化合物络合形成 1:1的络合物(Ⅰ)。络合物(Ⅰ)不稳定，易脱水形成平面三叉形的中性酯(Ⅱ)；然后络合物(Ⅰ)再与另一分子邻二羟基化合物络合形成 2:1的螺环状络合物(Ⅲ)，该络合物四面体结构稳定，酸性和导电性都有很大的增加，在溶液中完全离解，呈强酸性。实际上该三种络

合物在硼酸溶液中均存在，彼此间处于平衡状态，其平衡的移动与溶液的 pH 值、羟基化合物和硼酸的比例以及化合物的结构有关，通常当硼酸量大时以 I 式占优势。





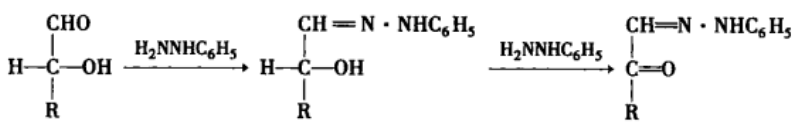


多羟基类化合物与硼酸络合后，使原来的中性变为酸性，因此可采用中和滴定的方法进行含量测定。

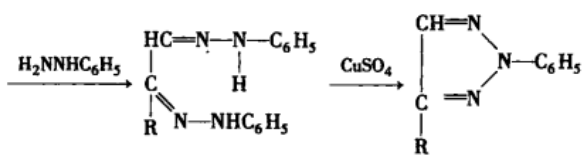
(5)羰基反应

还原糖和 1 分子苯肼缩合生成糖苯腙，多数糖苯腙是水溶性的。苯环上有取代基的苯肼水溶性低，选择适当的肼可以制得糖腙以鉴定糖类，亦可用于分离和纯化糖。糖和过量(3 分子)的苯肼在 100 ℃时作用，在 C_1 和 C_2 上导入 2 分子苯肼，生成糖脎。糖脎较糖腙难溶于水，易得良好的结晶状物。脎形成后，C_1 和 C_2 的不对称消失。

腙和脎都缺乏明确的熔点，将脎和 $CuSO_4$ 作用可生成三氮唑衍生物，有敏锐熔点，对酸碱亦稳定。



糖　　糖苯腙



糖脎

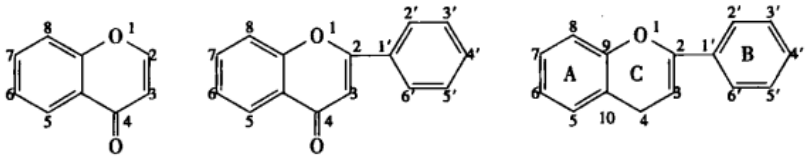
习　题

1. 糖类物质是如何分类的？
2. 单糖为什么具有旋光性？
3. 在糖的化学式中 D、L、α、β 各表示什么？
4. 葡萄糖溶液为什么有变旋光现象？
5. 多糖的结构有哪些特点？

1.2　黄酮类化合物的结构特点与性质

1.2.1　黄酮的含义

黄酮类化合物是广泛存在于自然界的一类重要的天然有机化合物，因大多为具有颜色的羰基化合物，故名黄酮。过去黄酮类化合物的基本母核为 2 -苯基色黄酮的一类化合物，现则泛指两个苯环（A 环和 B 环）通过中间三碳键相互连接而成的（C_6-C_3-C_6）一系列化合物。



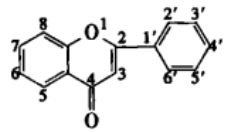
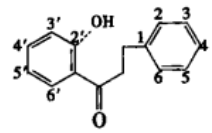
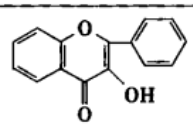
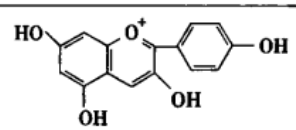
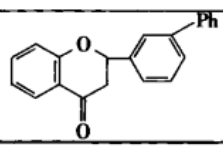
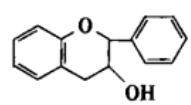
色原酮　　2-苯基色原酮　　C_6-C_3-C_6

在植物界中，黄酮类化合物主要分布在双子叶植物中，如豆科、唇形科、菊科等。其次为裸子植物，如银杏科。而在菌类、藻类、地衣类等低等植物中较少见。许多天然药物如槐花米、黄芩、陈皮、葛根、野菊花、水飞蓟、银杏叶、地钱、丹参等都含有此类化合物，具有多种多样的生物活性。该类化合物在植物体内部分与糖结合以苷的形式存在，部分以游离的形式存在。

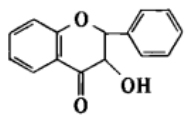
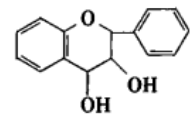
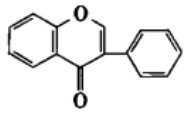
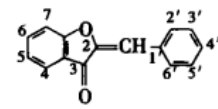
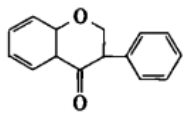
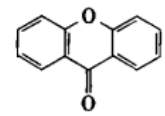
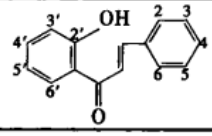
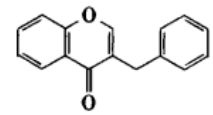
1.2.2　黄酮类化合物的分类、命名

根据中央三碳链的氧化程度、B 环连接位置（2 位或 3 位）及三碳链是否构成环状等特点，可将黄酮类化合物分为以下几大类型，如表 1-2 所示。此外，尚有由两分子黄酮、两分子二氢黄酮或一分子黄酮及一分子二氢黄酮按 C—C 或 C—O—C 键方式连接而形成的双黄酮类化合物（bioflavonoids）。另有少数黄酮类化合物结构很复杂，如水飞蓟素（silymarin）为黄酮木脂体类化合物，而榕碱（ficine）及异榕碱（isoficine）则为生物碱型黄酮。

表 1-2　黄酮类化合物类型与结构

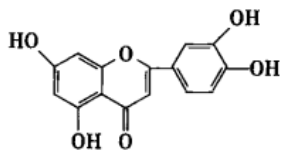
类型	基本结构	类型	基本结构
黄酮		二氢查耳酮	
黄酮醇		花色素	
二氢黄酮		黄烷-3-醇	

续表

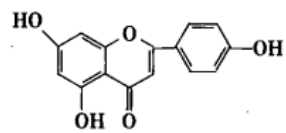
类型	基本结构	类型	基本结构
二氢黄酮醇		黄烷-3,4-二醇	
异黄酮		橙酮	
二氢异黄酮		双苯吡酮	
查耳酮		高异黄酮	

1.2.2.1 黄酮和黄酮醇类

此类化合物较为多见,分布广泛。如木犀草素(luteolin)具抗菌作用;芹菜素(apigenin)有止咳祛痰作用。



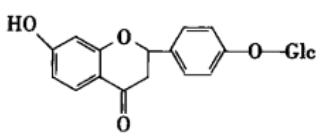
木犀草素



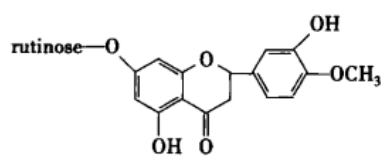
芹菜素

1.2.2.2 二氢黄酮、二氢黄酮醇类

二氢黄酮在植物中存在亦较普遍,如甘草中的甘草苷(liquiritin)对消化系统溃疡有治疗作用;陈皮中的橙皮苷(hesperidin)具维生素 P 样作用。



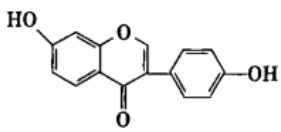
甘草苷



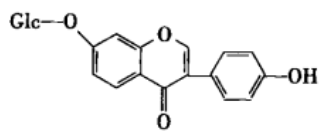
橙皮苷

1.2.2.3 异黄酮类

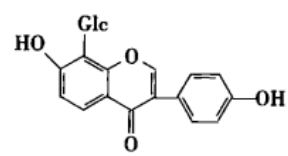
异黄酮类母核为 3-苯基色原酮的结构,即 B 环连接在 C 环的 3 位上,如豆科植物葛根中所含的大豆素、大豆苷、葛根素等均属于异黄酮类化合物。



大豆素



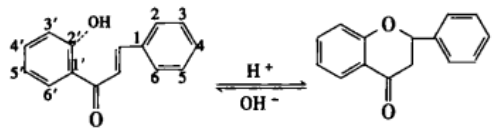
大豆苷



葛根素

1.2.2.4　查耳酮类

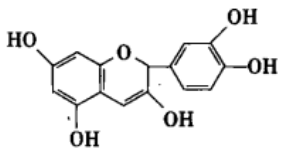
查耳酮的 2′-羟基衍生物为二氢黄酮的异构体，二者可相互转化。



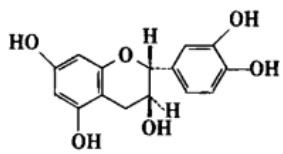
2′-羟基查耳酮　　二氢黄酮

1.2.2.5　花色素类和黄烷醇类

花色素类是广泛存在于植物的花、果、茎等部位，显红、蓝、紫等颜色的色素，多以苷的形式存在，称花色苷。如矢车菊素（cyanidin）是最为常见的花色素。黄烷醇主要存在于含鞣质的木本植物中，它们大都是缩合鞣质的前体，如儿茶素（cate-chin）。



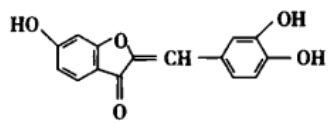
矢车菊素



（+）儿茶素

1.2.2.6　橙酮类

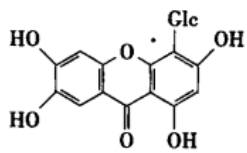
中药中比较少见，硫磺菊中的硫磺菊素（sulphuretin）属橙酮类化合物。



硫磺菊素

1.2.2.7　双苯吡酮类

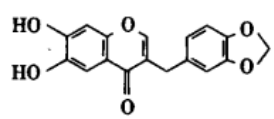
双苯吡酮类又称苯并色原酮，中药知母叶、芒果叶、石韦中的异芒果素（isomangiferin）属此类成分，具有止咳祛痰作用。



异芒果素

1.2.2.8　高异黄酮

中药麦冬中存在一系列高异黄酮类化合物，如麦冬高异黄酮 A（ophiopogonone A）。



麦冬高异黄酮

1.2.3 黄酮类化合物的物化性质

1.2.3.1 物理性质

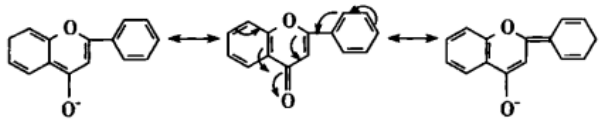
(1)性状

1)形状

黄酮类化合物多为结晶性固体,少数(如黄酮苷类)为无定形粉末。

2)颜色

一般黄酮类化合物都有颜色,其颜色的深浅与分子中是否存在交叉共轭体系及助色团(—OH、—OCH_3)的类型、数目以及位置有关。例如,黄酮色原酮部分原本无色,但在2位上引入苯基后,即形成交叉共轭体系,并通过电子转移、重排,使共轭链延长,因而呈现出颜色。



根据上述原则可初步判断各类黄酮化合物颜色的有无及深浅。一般情况下,黄酮、黄酮醇及其苷类多显灰黄~黄色;查耳酮为黄~橙黄色;而不具有交叉共轭体系的二氢黄酮、二氢黄酮醇则不显色;异黄酮类共轭链短,显微黄色。如果黄酮、黄酮醇分子中7位及4′位引入—OH或—OCH_3等助色团后,促使电子转移、重排,可使化合物颜色加深。但其他位置引入—OH、—OCH_3基团则影响较小。花色素及其苷不仅有交叉共轭体系,且呈铎盐状态,故能呈现各种鲜艳的颜色,其颜色随pH不同而改变,一般pH<7时显红色,pH=8.5时显紫色,pH>8.5时显蓝色。

(2)溶解性

一般情况下,黄酮苷元为脂溶性,黄酮苷为水溶性。黄酮苷元的溶解性可受其结构是否为平面型分子以及结构中取代基类型、数量的影响而有差异。一般游离苷元难溶或不溶于水,易溶于甲醇、乙醇、乙酸乙酯、乙醚等有机溶剂及稀碱溶液中。其中黄酮、黄酮醇、查耳酮等平面型分子,因分子与分子间排列紧密,分子间引力较大,更难溶于水;而二氢黄酮、二氢黄酮醇由于吡喃环(C环)已被氢化成为近似半椅式结构,破坏了分子的平面性,使分子排列不紧密,分子间引力降低,有利于水分子进入,水溶性较大,异黄酮类化合物的B环受吡喃环羰基立体结构的阻碍,分子的平面性降低,水溶性增大;花色素类虽为平面型结构,但因以离子形式存在,具有盐的通性,亲水性较强,水溶性也较大。

在黄酮苷元分子中引入羟基后水溶性增强,亲脂性降低,而羟基经甲基化后则亲脂性增强,水溶性降低。例如,一般黄酮类化合物不溶于石油醚中,故可与脂溶性杂质分开,但川陈皮素(5,6,7,8,3′,4′-六甲氧基黄酮)可溶于石油醚。黄酮类化合物的羟基糖苷化后,水溶性增大,一般易溶于热水、甲醇、乙醇等强极性溶剂,而难溶或不溶于苯、氯仿等有机溶剂中。糖链越长,亲水性越强。黄酮苷和苷元因含有酚羟基,均可溶于碱性溶液中。

(3)旋光性

分子结构中具有手性碳原子是化合物具有旋光性的基础。二氢黄酮、二氢黄酮醇、二氢异黄酮、黄烷醇中,因含手性碳原子而具有旋光性。异黄酮分子结构中无手性碳原子,不具有旋光性。苷类化合物由于在结构中引入糖分子,含手性碳原子,故有旋光性,且多为左旋。

(4)荧光性

黄酮类化合物在紫外灯下可产生不同颜色的荧光。黄酮醇呈亮黄色或黄绿色荧光,但是 C_3—OH 甲基化或与糖结合成苷后,则荧光暗淡,常呈棕色;黄酮类呈淡棕色或棕色荧光;异黄酮呈紫色荧光;查耳酮呈亮黄棕色或亮黄色荧光;花色苷呈棕色荧光。

(5)酸碱性

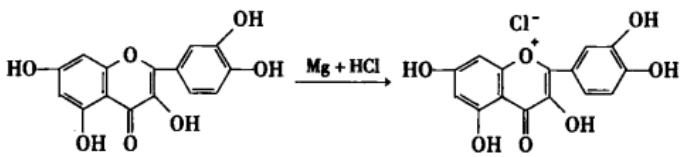
黄酮类化合物多含酚羟基,故显酸性,可溶于碱性溶液中。由于酚羟基的数目及位置不同,酸性强弱也不同。以黄酮为例,其酚羟基酸碱强弱顺序依次为 7,4′-OH > 7 或 4′-OH > 一般酚羟基 > 5-OH。7 或 4′上羟基在 C_4 位碳基的对位,在 p ~ π 共轭效应的影响下,使酸性增加,而 C_5 位羟基可与 C_4 碳基形成分子内氢键,故酸性最弱。酸性强的黄酮类化合物可溶于碳酸钠水溶液中,有的甚至可溶于碳酸氢钠水溶液;酸性弱的只能溶于氢氧化钠溶液中。因此,根据黄酮类化合物的酸性大小可用 pH 梯度萃取法分离。黄酮类化合物分子中 γ-吡喃环上的 1 – 位氧原子,具有未共用电子对,因此表现出微弱的碱性,可与强无机酸生成鎓盐,但此鎓盐极不稳定,遇水即分解。黄酮类化合物溶于浓硫酸中生成的鎓盐,常常表现出特殊的颜色,可用于鉴别。

1.2.3.2　化学性质

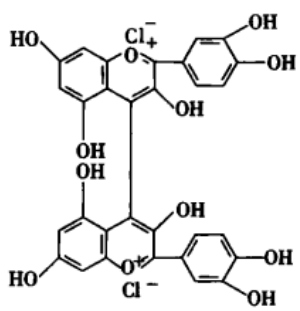
(1)还原反应

1)盐酸-镁粉(或锌粉)反应

将样品溶于甲醇或乙醇,加入少许镁粉(或锌粉)振摇,滴加几滴浓盐酸,如在泡沫处显红色,则表示阳性。这是鉴定黄酮类化合物最常用的方法。多数黄酮、黄酮醇、二氢黄酮及二氢黄酮醇显橙红 ~ 紫红色,少数显紫 ~ 蓝色;异黄酮除少数例外均不显色;查耳酮无该显色反应;由于花色素及部分查耳酮在单纯浓盐酸中也会发生颜色变化,故需预先做空白对照实验,即在供试液中仅加入浓盐酸进行观察,以便排除。



槲皮素　　花色素苷元(红色)



双花色素苷元(红色)

2)四氢硼钠(钾)反应

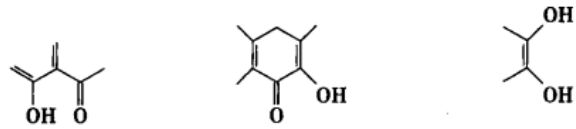
$NaBH_4$ 是对二氢黄酮类化合物专属性较高的一种还原剂。与二氢黄酮类化合物作用显

红色～紫色,其他黄酮类化合物均不显色,可与之区别。

方法是在试管中加入 0.1 mL 含有样品的乙醇溶液,再加等量 2% $NaBH_4$ 的甲醇溶液,1 min 后,加浓盐酸或浓硫酸数滴,显紫色～紫红色。

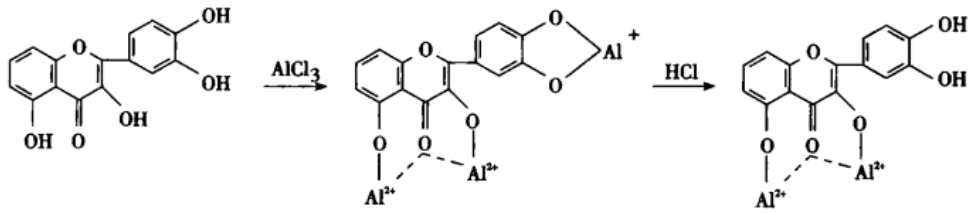
(2)金属盐类试剂的配合反应

黄酮类化合物分子中常含有下列结构单元,故可与铝盐、铅盐、锆盐、镁盐等试剂反应生成有色配合物。



1)铝盐

常用试剂为1%三氯化铝或硝酸铝溶液。生成的配合物多为黄色(λ_{max} =415 nm),并有荧光,可用于定性及定量分析。其原因是黄酮类化合物上的羰基或酚羟基与铝盐反应生成了鲜黄色的配合物。



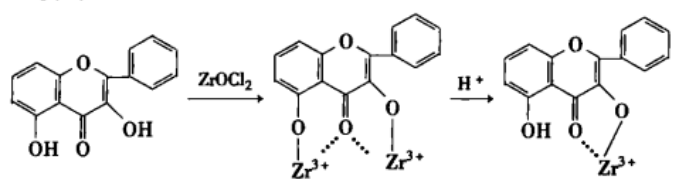
3,5,3′,4′-四羟基黄酮　　铝盐配合物　　(邻二酚羟基分解的)铝盐配合物

2)铅盐

常用1%醋酸铅或碱式醋酸铅的水溶液,可生成黄色～红色沉淀(黄酮铅配合物)。醋酸铅能与带有邻二酚羟基或羟基结构的黄酮类化合物反应,生成铅配合物沉淀。碱式醋酸铅的沉淀效果要大得多,一般酚羟基都可与它生成沉淀。故不仅可用于鉴定也可用于提取及分离工作。

3)锆盐

常用2%二氯氧锆($ZrOCl_2$)甲醇溶液,黄酮类化合物分子中有游离的3-OH或5-OH存在时,均可与该试剂反应生成黄色的锆配合物。但两者对酸的稳定性不同,当再加2%柠檬酸甲醇溶液后,C_5—OH黄酮溶液的黄色显著减退,而C_3—OH黄酮溶液仍呈鲜黄色。这是因为C_5—OH黄酮配合物性质不稳定,而C_3—OH黄酮配合物性质稳定。但二氢黄酮醇的C_3—OH与4-酮基的锆配合物性质也不稳定。该反应也可以在纸上进行,得到的锆盐配合物多呈黄绿色,并带荧光,其反应过程如下:



3,5-二羟基黄酮　　锆盐配合物　　(5-羟基游离的)锆盐配合物

4)镁盐

常用1%醋酸镁甲醇溶液,本反应可在纸上进行。试验时在纸上滴加一滴供试液,喷以醋酸镁的甲醇溶液,加热干燥,在紫外灯下观察。二氢黄酮、二氢黄酮醇类可显天蓝色荧光,若具有 C_5—OH,色泽更为明显,而黄酮、黄酮醇及异黄酮类等则显黄色~橙黄色~褐色。

5)三氯化铁反应

三氯化铁水溶液或醇溶液为常用的酚类显色剂。多数黄酮类化合物因分子中含有酚羟基,故可产生阳性反应,但一般仅在含有氢键缔合的酚羟基时,才呈现明显的颜色。

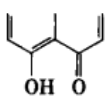
(3)显色反应

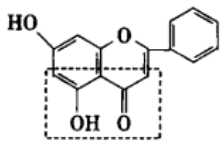
1)碱性试剂显色反应

由于黄酮与黄酮醇母核上的酚羟基遇碱能解离成负离子,使共轭体系的电子更易转移或重排成新共轭体系,因此遇碱后,颜色可转为亮黄色,在紫外光下更明显;二氢黄酮或二氢黄酮醇在碱液中能开环成对应的异构体查耳酮显橙色或黄色;邻二酚羟基黄酮在碱液中还能被氧化而显棕色。此反应也可在滤纸上进行,将供试液滴于滤纸上,干后喷碳酸钠溶液或暴露于氨蒸气中。氨蒸气易挥发,故氨熏后的颜色放置后易褪色,碳酸钠溶液的显色则较稳定。

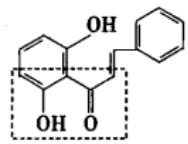
2)硼酸显色反应

黄酮类化合物分子中当有下列结构时,在无机酸或有机酸存在条件下,可与硼酸反应,产生亮黄色。显然,5-羟基黄酮及2-羟基查耳酮类结构满足上述要求,故可与其他类型区别。一般在草酸存在下显黄色并具有绿色荧光,但在枸橼酸丙酮存在条件下,则显亮黄色,而无荧光。





5,7-二羟基黄酮



2′,6′-二羟基查耳酮

习　题

1. 黄酮类化合物的结构特点是什么?
2. 黄酮类化合物的物理化学特点有哪些?
3. 查耳酮与二氢黄酮有什么关系?

1.3　甾体和甾体皂苷类化合物的结构特点与性质

1.3.1　皂苷的含义

皂苷(saponins)很早以前称为皂素,是一类结构比较复杂的苷类化合物,由于它的水溶液在振摇时能产生类似肥皂的持久性泡沫,故称皂苷。

皂苷由苷元和糖两部分组成。构成皂苷的糖主要有 α-羟基糖(常见的有葡萄糖、鼠李糖、半乳糖、阿拉伯糖、木糖)及糖醛酸(常见的有葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸)。这些糖或糖醛酸先结合成低聚糖链的形式,再与皂苷元缩合,称为单糖链皂苷、双糖链皂苷,个别情况下以三糖链皂苷的形式存在。

皂苷广泛存在于植物界，单子叶植物或双子叶植物中均有分布，很多重要的中药如人参、三七、绞股蓝、甘草、柴胡、远志、桔梗、知母、穿山龙等均含有皂苷类成分。对许多皂苷的生物活性及毒性研究显示其具有抗菌、抗病毒、抗癌、抗生育、抗炎、免疫调节、降血糖、降血脂、溶血、去污、杀软体动物等多方面的作用。如人参皂苷能促进RNA-蛋白质的生物合成，调节机体代谢，增强免疫功能，谓之为"适应原"药物（能调节全身各系统、器官的功能，促进人体更好地适应各种不利的环境）；柴胡皂苷有抑制中枢神经系统和明显的抗炎症作用，并能降低血浆中胆固醇和甘油三酯的浓度；甘草皂苷具有促肾上腺皮质激素（ACTH）样作用，对消化性溃疡和抗变态反应有效；大豆皂苷具有抑制脂质氧化的作用，并可抑制肝功能受损的发生及改良血清脂质；薯蓣皂苷元是合成激素类药物的原料。

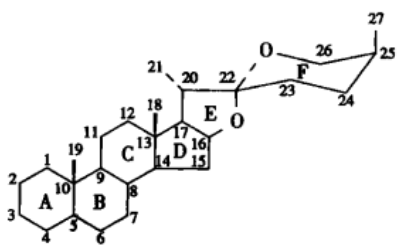
鉴于皂苷生物活性的多样性，所以皂苷备受人们重视，已成为天然药物化学研究中的一个较为活跃的领域。据统计，1966 年至 1972 年间仅有 30 个皂苷的结构被鉴定，而 1987 年至 1989 年两年半中就有 1 000 多个新皂苷被分离鉴定。近年来每年都有不少新皂苷被发现，其中许多具有新的骨架类型或生物活性；而且由海洋生物如海参、海狸体内，和陆生生物体内亦陆续发现和分离到一些高活性的皂苷。

1.3.2 皂苷类化合物的分类、命名

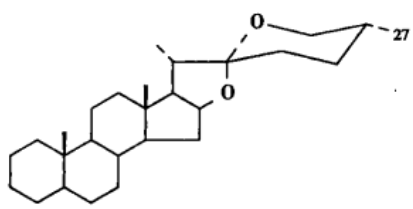
皂苷按其苷元的化学结构，可分为两大类，甾体皂苷（steroidal saponins）和三萜皂苷（triterpenoid saponins）。甾体皂苷的皂苷元属甾体化合物，是环戊烷并多氢菲的衍生物，其基本骨架主要为螺旋甾烷。三萜皂苷的苷元为三萜类化合物，其基本骨架由 6 个异戊二烯单位组成。无论是甾体皂苷或者三萜皂苷，其苷元与低聚糖链常通过苷元上的 C_3-羧基结合成苷。

1.3.2.1 甾体皂苷（中性皂苷）

甾体皂苷主要分布于百合科、薯蓣科、茄科等，迄今已发现的皂苷类化合物已达一万种以上，常用的中药有知母、麦冬、七叶一枝花等。甾体皂苷元由 27 个碳原子组成，基本骨架为螺旋甾烷（spirostane）及异螺旋甾烷（isospirostane），结构通式如下。其分类见表 1-3。



螺旋甾烷



异螺旋甾烷

（1）甾体皂苷元的结构特点

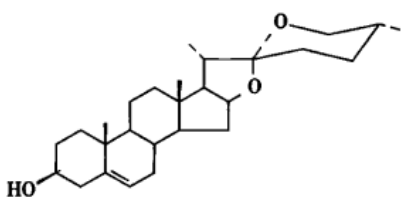
➢分子中有 6 个环 A、B、C、D、E、F，其中 A、B、C、D 环为环戊烷并多氢菲；E 环为呋喃环、F 环为吡喃环，通过 C_{22} 以螺缩酮（spiroketal）的形式相连，它们与甾体母核共同组成了螺旋甾烷的结构；C_{22} 为螺原子。

➢一般 B/C 和 C/D 环的稠合均为反式（8β,9α,13β,14α），A/B 环的稠合有顺式和反式（5β-H 或 5α-H）。

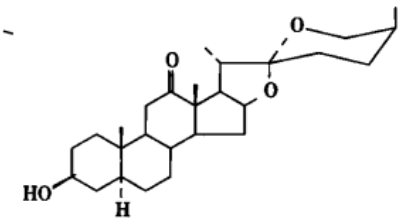
➢ C_3连有羟基，为β型，并多与糖结合成苷。

➢分子中 C_{25}是不对称碳原子。当 C_{25}位上甲基位于环平面上的直立键时为β型，其绝对构型为 L 型，又称 S 构型(25L 或 25S)，即螺旋甾烷型。如其中 C_{25}位上甲基位于环平面下的平伏键时为α型，其绝对构型为 D 型，又称 R 构型(25D 或 25R)，称异螺旋甾烷。一般来讲，异螺旋甾烷型化合物较螺旋甾烷型化合物稳定。

➢甾体皂苷元不含羧基，呈中性，故甾体皂苷又称中性皂苷。来自薯蓣科多种植物的薯蓣皂苷元(diosgenin)和来自剑麻的剑麻皂苷元（sisalagenin)，它们是制药工业中合成激素的重要原料。



薯蓣皂苷元

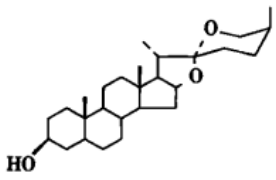
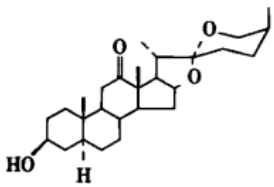
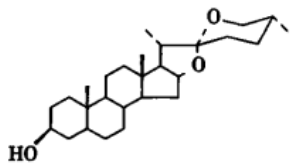
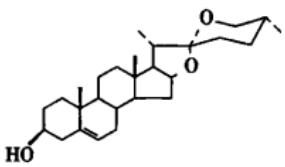
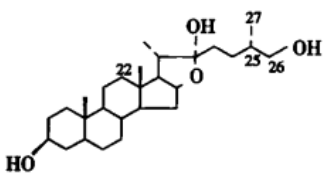
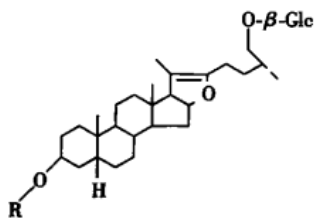


剑麻皂苷元

(2)甾体皂苷元的类型

甾体皂苷元的类型见表 1-3。

表 1-3　甾体皂苷元的分类

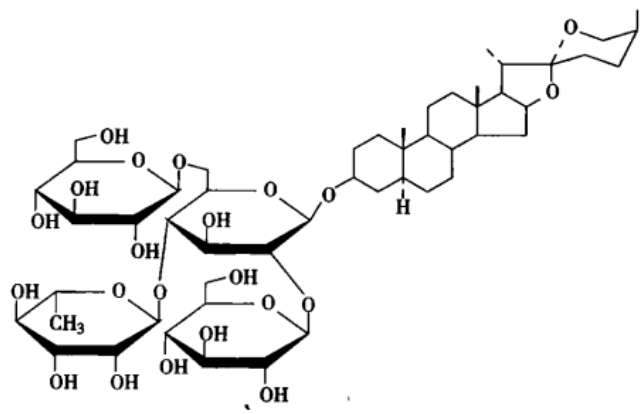
结构类型	代表化合物	来源与用途
		来源于百合科剑麻(Agave sisalana Perr. Ex Engelm.)，是合成激素的重要原料
甾烷醇类(spirostanols)(25S、25L)	剑麻皂苷元(sisalagenin)	
		来源于薯蓣科植物穿龙薯蓣(Dioscorea nipponica Mak.)的根茎中，为薯蓣皂苷(dioscin)的水解产物，是制药工业的重要原料
异螺旋甾烷醇类(isospirostanols)(25R、25D)	薯蓣皂苷元(diosgenin)	
		来源于百合科葱属植物薤白(Allium macrostemon Bunge)，有较强的抑制 ADP 诱导的人血小板聚集作用，其苷元为呋甾烷醇类
呋甾烷醇类(furostanols)	薤白苷E　R=β-gal-β-gal	

(3)甾体皂苷的实例

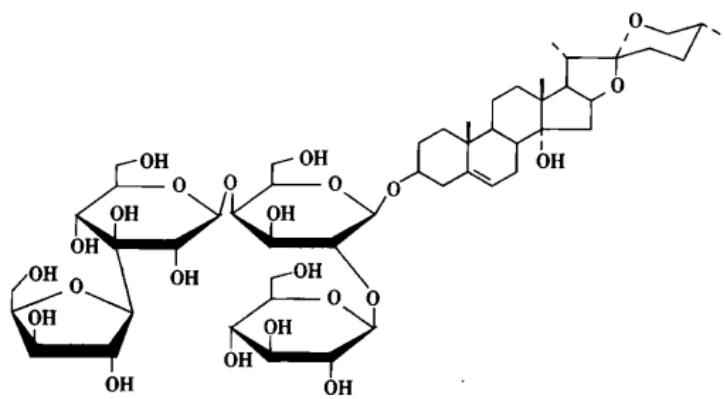
甾体皂苷除作为合成甾体激素和避孕药的重要工业原料外,其自身的药用价值也引起人们的关注。某些皂苷具有降血脂、降血糖、抗菌、抗癌、杀灭钉螺、防治心脑血管疾病及免疫调节作用等活性。

1)螺旋甾烷醇型皂苷

由螺旋甾烷醇衍生的皂苷称为螺旋甾烷醇型皂苷。来源于百合科植物菝葜(smilax china L)干燥根茎中的菝葜皂苷(parillin),是菝葜皂苷元的四糖苷,属于螺旋甾烷醇型皂苷,具有显著的抗真菌作用。由异螺旋甾烷醇衍生的皂苷称为异螺甾烷醇型皂苷。存在于百合科黄精属植物玉竹根茎中,分离得到的玉竹皂苷Ⅱ属于异螺甾烷醇型皂苷,有诱生集落刺激因子(CSF)的作用。



菝葜皂苷

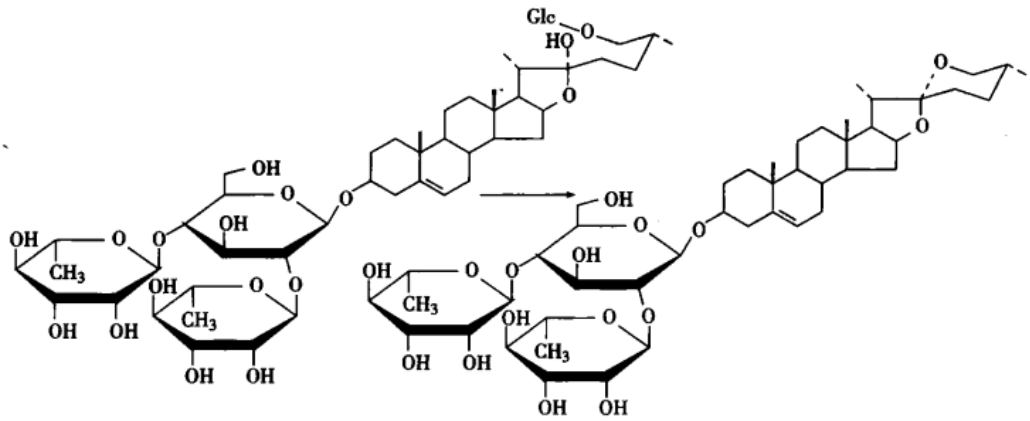


玉竹皂苷Ⅱ

2)呋甾烷醇型皂苷

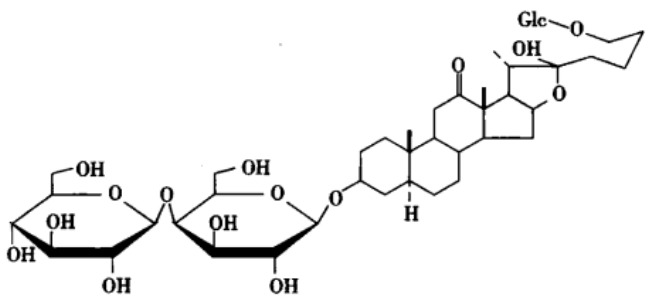
这类皂苷均为双糖链皂苷,其 C_{26} 位苷键易被植物体内酶水解失去葡萄糖,随之与 C_{22}—OH 环合形成 F 环,转为具有 F 环的(异)螺旋甾烷醇型皂苷,故此类皂苷被认为是(异)螺旋甾烷醇型皂苷的生源前体。例如由纤细薯蓣(dioscorea gracillima)的新鲜根茎中分离出的是原薯蓣皂苷(protodioscin),如果根茎经长时间放置后,其主要成分是薯蓣皂苷。薯蓣皂苷与原薯蓣皂苷广泛分布于薯蓣科薯蓣属植物中,二者也是地奥心血康胶囊中八种甾体皂苷的主要成分,该

制剂中以呋甾烷醇型皂苷的原薯蓣皂苷、原纤细皂苷(protogracillin)含量较高。

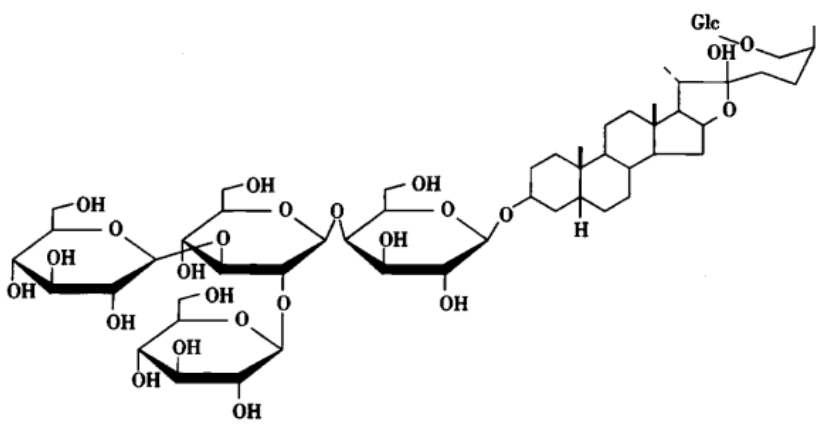


原薯蓣皂苷　　薯蓣皂苷

近年来的研究发现,呋甾烷醇型皂苷数目在不断增加。从百合科植物知母(Anemarrhena asphodeloides Bge)中得到的如知母皂苷 BV 等近 20 余种皂苷多属于呋甾烷醇型皂苷。蒺藜中也含有呋甾烷醇型皂苷,如蒺藜皂苷Ⅰ(Glc 代表葡萄糖)。



知母皂苷 BV



蒺藜皂苷Ⅰ

1.3.2.2　三萜皂苷(酸性皂苷)

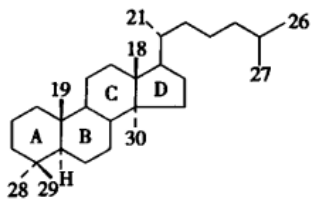
三萜皂苷在自然界分布较甾体皂苷广泛,种类也多。许多常见的天然药物,如人参、甘草、柴胡、远志、桔梗中均含有三萜皂苷。由于含有羧基,所以称为酸性皂苷。根据苷元的结构可

分为四环三萜和五环三萜两大类。

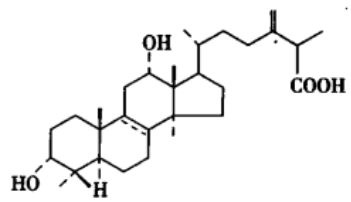
(1)四环三萜皂苷

此种类型的皂苷数量较少,其基本母核组成与甾体相似,大部分具有环戊烷并多氢菲的结构,其 A/B,B/C,C/D 均为反式。环上有 5 个甲基,分别位于 C_4、C_{10}、C_{14}、C_{13}或 C_8。在甾核的 C_4、C_4和 C_{14}位上比甾醇多了三个甲基,所以可认为是植物甾醇的三甲基衍生物。编号为 18 位的甲基在羊毛脂甾烷(lanostane)型中,位于 C_{13}位上,如猪苓酸 A (polyporenic acid A);在达玛烷(dammaranc)型中,位于 C_8位上,如 20(S)-原人参二醇[20(S) protopanaxadiol]。

1)羊毛脂甾烷类

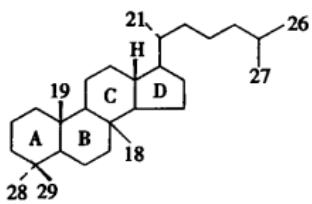


羊毛脂甾烷

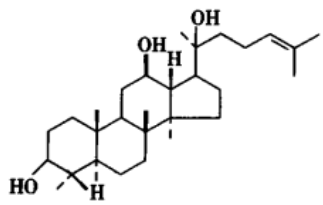


猪苓酸A

2)达玛烷型



达玛烷



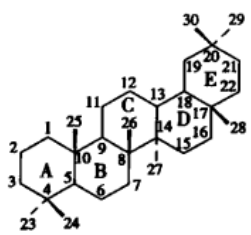
20(S)-原人参二醇

(2)五环三萜皂苷(大多数)

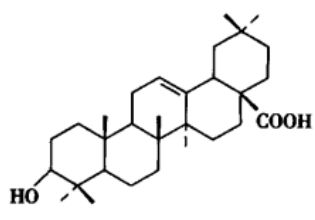
五环三萜类皂苷在中药中较为常见,主要有以下 3 种类型。

1)齐墩果烷(oleanane)型

齐墩果烷型又称 β-香树脂烷(β-amyrane)型,其基本骨架是多氢蒎的五环母核。环的稠合方式 A/B,B/C,C/D 均为反式,而 D/E 环为顺式。母核上有 8 个甲基,其中 C_4、C_{20}上各有两个甲基。一般在 C_3上连有 β-OH,常与糖结合成苷;如果有羧基,则多在 C_{28}、C_{30}或 C_{24}位上。此羧基常与钙、镁等离子结合成盐。存在于植物体的此类皂苷元以齐墩果酸(oleanolic acid)最常见,是植物界广泛存在的一种三萜皂苷元。甘草中的甘草次酸(glycyrrhetinic acid),人参中的 C 型人参皂苷元,均为齐墩果烷型。



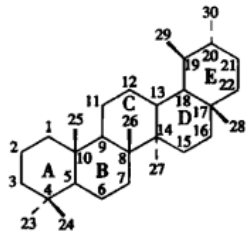
齐墩果烷型



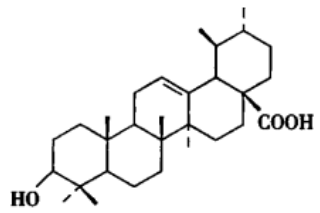
齐墩果酸

2)乌苏烷(ursane)型

乌苏烷型又称 α-香树脂烷(α-amyrane)型或熊果烷型,与齐墩果烷型不同之处是 E 环上 C_{29}甲基由 C_{20}移至 C_{19}位上,如乌苏酸(ursolic acid)。



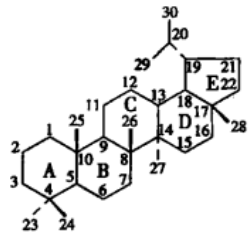
乌苏烷型



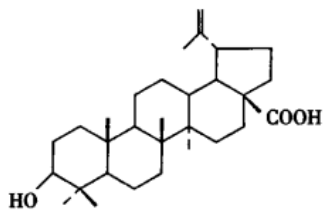
乌苏酸

3)羽扇豆烷(lupane)型

中药中此类成分较少,与齐墩果烷型不同之处是 E 环为五元环,且在 E 环 C_{19}位有异丙基以 α 构型取代,D/E 环是反式稠合。如白桦脂酸(betulinic acid)。



羽扇豆烷型



白桦脂酸

1.3.3　皂苷类化合物的物化性质

1.3.3.1　物理性质

(1)形状

1)形态

皂苷类化合物由于分子较大,糖类又多为低聚糖,所以一般不易结晶。多为白色不定形粉末,极少数有完好结晶。苷元常有较好的结晶。

2)味

味苦而辛辣,粉末对人体黏膜有强烈刺激性,吸入鼻内能引起打喷嚏;某些皂苷内服,可反射性地促进呼吸道黏液腺的分泌,使浓痰稀释,从而用于止咳化痰。如桔梗、远志等。个别的皂苷具有甜味,如甘草皂苷。

3)吸湿性

皂苷具有吸湿性,易吸潮,应干燥保存。

4)熔点

熔点较高,常在熔融前就分解,因此无明显熔点。仅能测得分解点 200 ~ 350 ℃。

(2)酸性

1)甾体皂苷

不含羧基,系中性皂苷。

2)三萜皂苷

多含有羧基,系酸性皂苷。

(3)旋光性

甾体皂苷、三萜皂苷均具有旋光性。

(4)溶解性

➢皂苷一般可溶于水,易溶于热水、稀醇、热甲醇和热乙醇中,几乎不溶于或难溶于乙醚、苯等极性小的有机溶剂。在含水的丁醇或戊醇中溶解度较大,因此,常利用此性质从水溶液中用正丁醇或戊醇萃取皂苷,以此与多糖、蛋白质等亲水性成分分离。

➢次皂苷由于糖的数目减少,极性降低,水溶性随之降低,而易溶于乙醇、丙酮、乙酸乙酯中。

➢皂苷元则难溶于水而易溶于苯、乙醚、氯仿等低极性溶剂。

➢皂苷有助溶性能,可促进其他成分在水中的溶解。

(5)表面活性(发泡型)

➢皂苷具有降低水溶液表面张力的作用,其水溶液经强烈振摇能产生持久性肥皂样泡沫,不因加热而消失。

➢皂苷的表面活性与分子中亲水性基团(糖基部分)、亲脂性基团(苷元部分)有关。二者达到平衡时,表面活性显著。二者失去平衡时,表面活性消失。

➢用途。①可作为清洁剂、乳化剂应用。②用于皂苷的定性。利用发泡试验可初步判断皂苷的有无。但须注意:某些植物成分,如糖类(树胶、黏液质)、氨基酸及蛋白质等成分的水溶液也可产生泡沫,但此泡沫加热后消失,或不能持久,据此可与皂苷相区别。另外,还须注意的是有些皂苷起泡性不明显。③区别甾体皂苷(中性皂苷)和三萜皂苷(酸性皂苷)。利用中性皂苷在碱水中能形成稳定泡沫进行区别,方法是:取两支试管,分别加入 0.1 mol/L 盐酸 5 mL 和 0.1 mol/L 氢氧化钠 5 mL 溶液,再各加皂苷水溶液 0.5 mL,振摇 1 min,如果两管所形成的泡沫高度相同或持续时间相同,则样品液中含三萜皂苷;若碱管的泡沫较酸管的泡沫高或持续的时间长,则样品液含甾体皂苷。

(6)溶血性

皂苷又称为皂毒素,因为皂苷的水溶液大多数能破坏红血球,产生溶血现象。所以,制备含皂苷的中药注射剂,必须对其溶血性进行考察,以免造成溶血或肌肉组织坏死。极少数皂苷无溶血作用。

1)溶血机制

皂苷与红血球细胞壁上的胆甾醇结合,生成不溶性的分子复合物沉淀,沉积于细胞壁上,破坏了红细胞的正常通透性,使血球内渗透压增加而崩解,导致溶血。皂苷口服后无溶血作用,可能皂苷在胃肠道被破坏或不被吸收。皂苷的溶血性强弱用溶血指数来表示。

2)溶血指数

溶血指数指在一定条件下能使血液中红细胞完全溶解时药物溶液的最低浓度。如甘草皂苷的溶血指数是 1:4 000,薯蓣皂苷为 1:400 000。

3)应用

溶血性可初步用于皂苷的定性,溶血试验可采用滤纸试验和试管试验法,还可以利用溶血指数粗略测定皂苷的含量。

4)注意

有些皂苷没有溶血现象,如人参总皂苷无溶血作用。因为人参总皂苷中的 A 型具有抗溶血作用,B 型和 C 型具有溶血作用,二者抵消表现出无溶血作用;具有溶血作用的成分除皂苷外,其他成分如树脂、脂肪酸、萜类、挥发油及胺类等也有溶血作用,所以要将提取液纯化除去上述物质后,再测溶血指数。

1.3.3.2　化学性质

(1)水解

1)酸水解

酸可水解一般苷键。皂苷中所含的糖多为 α-羧基糖,水解所需的条件较剧烈(需要加热、加压),酸水解时条件剧烈,所以易发生皂苷元脱水、双键转位、取代基位移、构型转化等变化。常用的酸是 2 ~4 mol/L 的矿盐(盐酸或氢溴酸)。

2)碱水解

在碱性条件下,酯苷键容易水解,苷元不易被破坏。

3)酶水解和 Smith 水解

酶水解和 Smith 水解是皂苷类化合物水解常用的温和水解法。

(2)与金属盐反应

皂苷的水溶液可以与一些金属盐类如铅盐、钡盐、铜盐等生成沉淀。酸性皂苷(多是三萜皂苷)的水溶液加入硫酸铵、乙酸铅或其他中性盐类即生成沉淀,中性皂苷(多是甾体皂苷)的水溶液则需加入碱性乙酸铅、氢氧化钡等碱性盐类才能生成沉淀。该性质可用于皂苷的提取与初步分离。

习　题

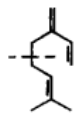
1. 简述皂苷的结构特点和分类?
2. 皂苷的理化性质分别有哪些?

1.4　萜类化合物的结构特点与性质

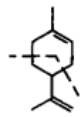
1.4.1　萜的含义

分子中含 C_{10}以上,且组成为 5 的倍数的烃类化合物称为萜类。因分子中含有双键,所以,萜类化合物又称为萜烯类化合物。萜类化合物是广泛存在于植物和动物体内的天然有机化合物。如从植物中提取的香精油——薄荷油、松节油等,植物及动物体中的某些色素——胡萝卜素、虾红素等等。

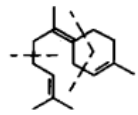
研究发现,萜类分子在结构上的共同点是分子中的碳原子数都是 5 的整倍数。例如:



月桂烯
(存在于月桂子油等中)



对薄荷烯
(存在于柠檬，橘子等中)



姜烯
(存在于姜油中)

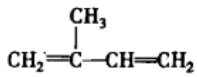


松节油(α-蒎烯)
(存在于松节油等中)

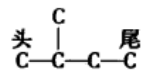


异樟烯
(存在于姜油，冷杉等中)

上述化合物的碳干骨骼可以看成是由若干个异戊二烯单位主要以头尾相接而成的。



异戊二烯



异戊二烯单位

这种结构特点叫做萜类化合物的异戊二烯规律。异戊二烯规律是从对大量萜类分子构造的测定中归纳出来的，所以能反过来知道和测定萜类的分子构造。

1.4.2 萜的分类、命名

萜类化合物中异戊二烯单位可相连成链状化合物，也可连成环状化合物。

1.4.2.1 分类

根据组成分子的异戊二烯单位的数目可将萜分成以下几类。

➢单萜：含有两个异戊二烯单位。它包含开链单萜、单环萜、二环单萜三种。

➢倍半萜：含有三个异戊二烯单位的萜。

➢双萜：含有四个异戊二烯单位的萜。

➢三萜：含有六个异戊二烯单位的萜。

➢四萜：含有八个异戊二烯单位的萜。

这些萜类和单萜一样，也有开链和成环之分。

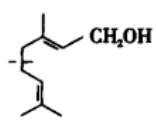
1.4.2.2 命名

IUPAC 规定的系统命名法，较生僻，多接触才能熟练。我国一律按英文俗名意译，再接上“烷”、“烯”、“醇”等类名而成。习惯常用俗名如樟脑、薄荷醇等。

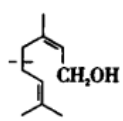
1.4.3 萜类化合物的重要代表物

1.4.3.1 单萜

(1)开链单萜



牻牛儿苗醇(香叶醇)
b.p. 230 ℃

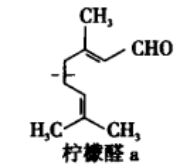


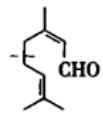
橙花油醇
b.p. 226.7 ℃

牻牛儿苗醇和橙花油醇互为几何异构体，存在于玫瑰油、橙花油、香茅油中，为无色、有玫瑰香气的液体，是作香料的重要原料。

当蜜蜂发现食物时，它便分泌出香叶醇以吸引其他蜜蜂，因此，香叶醇也是一种昆虫外激素。

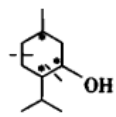
柠檬醛 a、b 存在于柠檬草油、橘子油中，有很强的柠檬香气，是用于配制柠檬香精的重要原料，也是合成维生素的重要原料。


柠檬醛 a
牻牛儿苗醛(香叶醛)


柠檬醛 b
橙花醛

(2)单环单萜

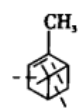
薄荷醇 m. p. 43℃，b. p. 214℃，存在于薄荷油中，为低熔点固体，具有芳香凉爽气味，有杀菌、防腐作用，并有局部止痛的效力。用于医药、化妆品及食品工业中，如清凉油、牙膏、糖果、烟酒等。


薄荷醇

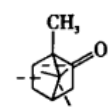
薄荷醇分子中有三个手性碳原子，故有四个外消旋体。即(±)-薄荷醇、(±)-新薄荷醇、(±)-异薄荷醇、(±)-新异薄荷醇。天然的薄荷醇是左旋的薄荷醇。

(3)双环单萜

莰－蒎烯是松节油的主要成分(80%)，用作油漆、蜡等的溶剂，是合成冰片、樟脑等的重要化工原料。

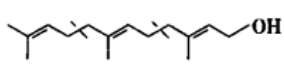

α-蒎烯
b.p.156℃

莰酮主要存在于樟脑树中，为无色闪光结晶体，易升华，有愉快香味。樟脑气味有驱虫作用，可用于毛料衣物的防蛀剂。在医药上用作强化剂以及配制十滴水、清凉油等。


莰酮(樟脑)
m.p.179 ℃
b.p.209 ℃

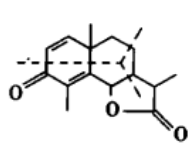
1.4.3.2　倍半萜

倍半萜是由三个异戊二烯单位连接而构成的，它也有链状和环状的。如金合欢醇、山道年等均属于倍半萜。


金合欢醇

金合欢醇为无色黏稠液体，b. p. 125 ℃/66. 5 Pa，有铃兰气味，存在于玫瑰油、茉莉油、金合欢油及橙花油中，是一种珍贵的香料。用于配制高级香精；有保幼激素活性，用于抑制昆虫的变态和性成熟，即幼虫不能成蛹，蛹不能成蛾，蛾不产卵。其十万分之一浓度的水溶液即可阻止蚊的成虫出现，对虱子也有致死作用。

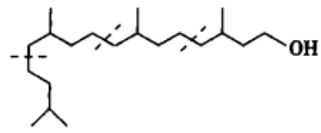
山道年是由山道年花蕾中提取出的无色结晶体，m. p. 170°C，不溶于水，易溶于有机溶剂，过去是医药上常用的驱蛔虫药，其作用是使蛔虫麻痹而被排除体外，但对人也有相当的毒性。


山道年

1.4.3.3　双萜

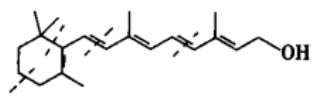
双萜是由四个异戊二烯单位连接而成的一类萜化合物，广泛分布与动植物体内。

叶绿醇是叶绿素的一个组成部分，用碱水解叶绿素可得到叶绿醇，叶绿醇是合成维生素 K 及维生素 E 的原料。



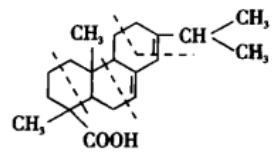
叶绿醇

维生素 A，淡黄色晶体，m. p. 64 ℃，存在于动物的肝、奶油、蛋黄和鱼油肝中。不溶于水，易溶于有机溶剂。受紫外光照射后则失去活性。维生素 A 为哺乳动物正常生长和发育所必需的物质，体内缺乏维生素 A 则发育不健全，并能引起眼膜和眼角膜硬化症，初期的症状就是夜盲症。



维生素A(A_1)

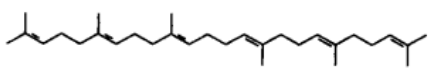
松香酸存在于松脂中，是松香的主要成分。松香是广泛用于造纸、制皂、涂料等工业上的原料。



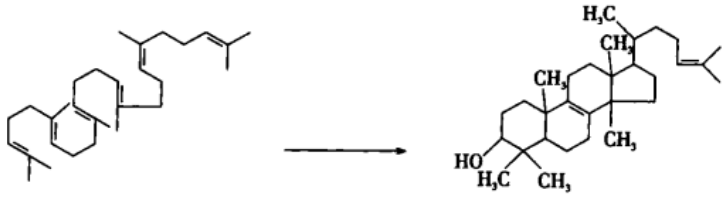
松香酸

1.4.3.4 三萜

三萜是由六个异戊二烯单位连接而成的化合物，如角鲨烯。


角鲨烯(squalene)

角鲨烯是鲨鱼肝油的主要成分，可能存在于所有组织中。角鲨烯是羊毛甾醇生物合成的前身，而羊毛甾醇又是其他甾体化合物的前身。



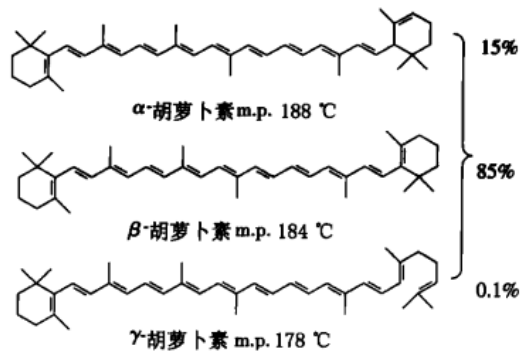
角鲨烯　　羊毛甾醇

1.4.3.5 四萜

四萜是由八个异戊二烯单位连接而构成的，在自然界广泛存在。四萜类化合物的分子中都含有一个较长的碳碳双键的共轭体系，所以四萜都是有颜色的物质，多带有由黄至红的颜色。因此也常把四萜称为多烯色素。

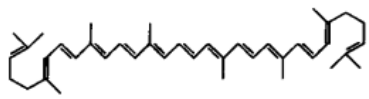
最早发现的四萜多烯色素是从胡萝卜素中来的，后来又发现很多结构与此相类似的色素，所以通常把四萜称为胡萝卜类色素。

常见四萜如下。



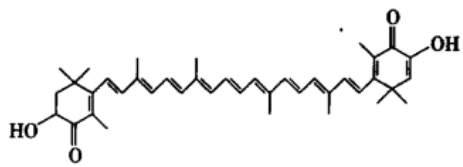
这几种胡萝卜素广泛存在于植物的叶、茎和果实及动物的乳汁和脂肪中。

蕃茄红素是胡萝卜素的异构体，是开链萜，存在于蕃茄、西瓜及其他一些果实中，为洋红色结晶体。

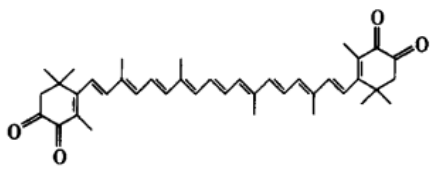


番茄红素

虾青素是广泛存在于甲壳类动物和腔肠动物体中的一种多烯色素，最初是从龙虾壳中发现的，虾青素在动物体内与蛋白质结合存在，能因氧化作用而成虾红素。

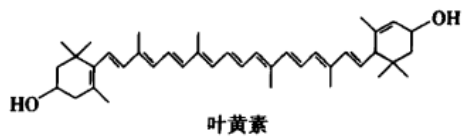


虾青素



虾红素

叶黄素是存在于植物体内一种黄色的色素，与叶绿素共存，只有在秋天叶绿素破坏后，方显其黄色。



叶黄素

1.4.4 萜类化合物的物化性质

1.4.4.1 物理性质

(1)性状

低分子量的萜类化合物如单萜、倍半萜类化合物通常为液态,具有挥发性,是挥发油的主要组分;分子量较高的萜类化合物如二萜、二倍半萜,通常为固态,多数可形成结晶体,不具有挥发性。多数萜类化合物分子结构具有不对称碳原子,具有旋光性。萜类化合物多具有苦味,又称苦味素。

(2)溶解性

萜类化合物一般为亲脂性成分,易溶于亲脂性有机溶剂,可溶于醇,难溶于水,故可用水蒸气蒸馏法提取。萜类化合物若与糖生成苷,如环烯醚萜苷,则具有亲水性,易溶于水、甲醇、乙醇,难溶于亲脂性有机溶剂。

1.4.4.2 化学性质

(1)鉴别反应

茚酚酮类化合物能与多种金属离子形成络合物,并显示出不同的颜色。这个性质可用于茚酚酮类化合物的鉴别,如铜络合物为绿色结晶体,铁络合物为赤红色结晶体。

环烯醚萜类成分的分子结构中具有半缩醛羟基,性质很活泼,能与一些试剂产生颜色反应,可用于环烯醚萜及其苷的鉴别。

1)酸水解反应

环烯醚萜苷对酸很敏感,其苷键极易被酸水解,产生的苷元很不稳定,容易发生聚合反应,在不同水解条件下(温度、酸度等),产生不同颜色的变化或沉淀。例如,桃叶珊瑚苷、车叶草苷、拌苷等水解后产生黑色沉淀;中药玄参、地黄、枳实等炮制加工变黑,均是由这类成分引起的反应。

2)氨基醛反应

在加热条件下与氨基酸作用产生蓝色沉淀。

3)乙酸-铜离子反应

将样品溶于冰乙酸,加入少量的铜离子试液,加热后即产生蓝色反应。

4)Shear 试剂反应

与 Shear 试剂(1 体积浓盐酸与 15 体积苯胺的混合液)产生特殊的颜色反应。如车叶草苷与 Shear 试剂反应产生黄色→棕色→深绿色反应。

(2)化学反应

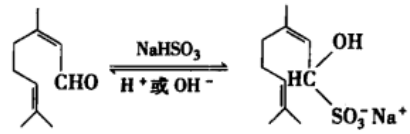
1)加成反应

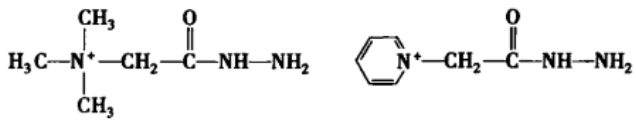
含双键的萜类化合物,可与卤素、卤化氢、亚硝酰氯等试剂发生加成反应。加成产物往往为结晶体,通常利用这一性质分离纯化或检识鉴别萜类化合物。例如,柠檬烯与氯化氢的加成反应,得到的反应产物是柠檬烯二氢氯化物,具有完好的结晶形状。



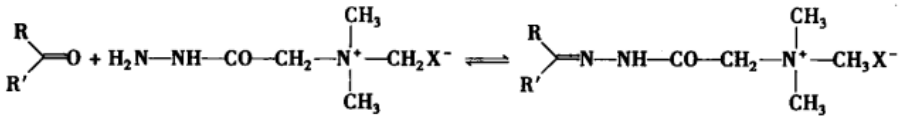
柠檬烯　　柠檬烯二氢氯化物

含羰基的萜类化合物可与亚硫酸氢钠发生加成反应，生成结晶加成物，加酸或加成使其分解，生成原来的羰基化合物。含羰基化合物也可与吉拉德(Girard)试剂发生加成反应，反应产物溶于水，可通过分取水层，再加酸酸化、用乙醚萃取，除去乙醚后得到原羰基化合物。这两种反应可用于羰基萜类化合物的分离和纯化。



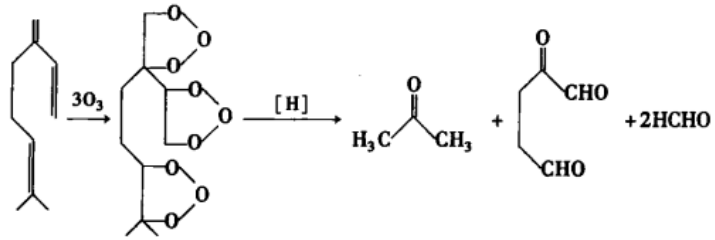


Girard T　　Girard P



2)氧化反应

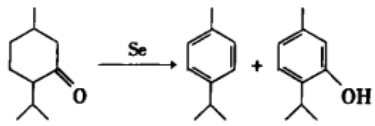
萜类化合物常用的氧化剂有臭氧、铬酐、四醋酸铅、高锰酸钾和二氧化硒等，其中臭氧应用最为广泛。具有双键的萜类化合物经臭氧氧化裂解成醛或酮。如月桂烯经臭氧氧化后得到一分子 α-羰基戊二醛、一分子丙酮和二分子甲醛。



月桂酸　　丙酮　α-羰基戊二醛　甲醛

3)脱氢反应

脱氢反应可用于萜类化合物结构母核的确定。萜类成分的脂环结构经脱氢转变成芳环结构，所得芳烃衍生物容易通过波谱或化学方法加以鉴定。脱氢的反应条件是在惰性气体的保护下，用铂黑或钯做催化剂，于 200 ~ 300 ℃，使萜类成分与脱氢剂如硫或硒共热而实现。例如，薄荷酮经脱氢反应得到的产物为对甲基苯基及衍生物。



薄荷酮

习　题

1. 萜类化合物分几类？分类的依据是什么？

2. 多数三萜类化合物是一类基本母核有多少个碳原子组成的萜类化合物？其结构根据异

戊二烯定则可视为多少个异戊二烯单位聚合而成?

3. 各类萜在植物体内主要以何形式存在?

4. 萜类化合物有哪些性质?

1.5 生物碱类化合物的结构特点与性质

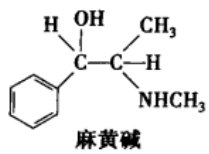
生物碱是指来源于生物界(主要是植物界)的一类除蛋白质、肽类、氨基酸及维生素 B 以外含氮有机化合物的总称,大都具有特殊而显著的生理活性。生物碱是天然有机化合物中最大的一类化合物,除少数来自动物,如肾上腺素等,大都来自植物,以双子叶植物最多,在罂粟科、豆科、防己科、夹竹桃科、茄科、石蒜科等科的植物中分布较广。

1.5.1 生物碱的分类

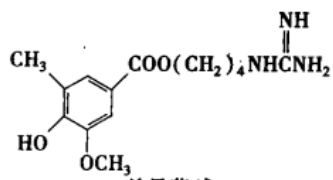
生物碱的分类方法有多种,较常用的是根据生物碱分子中基本母核,大体分为如下 10 类。

1.5.1.1 有机胺类生物碱

这一类是氮原子不在环内的生物碱。例如麻黄碱(ephedrine),它是毒品之一,具有兴奋中枢神经、升高血压、扩大支气管作用,可治哮喘等;益母草碱(leonurine),是中药益母草的有效成分,能收缩子宫,对子宫有增强其紧张性与节律性作用。



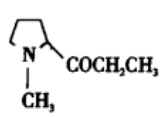
麻黄碱



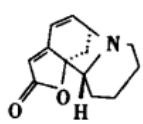
益母草碱

1.5.1.2 吡咯烷衍生物类生物碱

此类为由吡咯及四氢吡咯衍生的生物碱,包括简单吡咯烷类和双稠吡咯烷类。最简单的吡咯烷生物碱如古豆碱(hygrine),是从古柯叶中分出的液体生物碱,沸点 195 ℃。从一叶萩的叶与根分离出的一叶萩碱(securinine),有兴奋中枢神经作用,临床可用于治疗脊髓灰白质炎及某些植物神经系统紊乱所引起的头晕等症状。



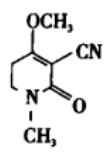
古豆碱



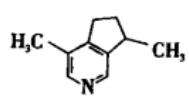
一叶萩碱

1.5.1.3 吡啶衍生物类生物碱

这是一类由吡啶衍生出的生物碱,如蓖麻碱(ricinine),分子中含有氰基,毒性较大,内服后能致吐,损伤肝和肾;猕猴桃碱(actinidine),具有强壮补精作用。



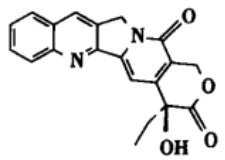
蓖麻碱



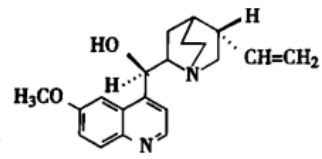
猕猴桃碱

1.5.1.4　喹啉衍生物类生物碱

该类为具有喹啉母核的生物碱，如具抗癌活性的喜树碱（camptothecine）与具有治疗疟疾作用的奎宁（quinine）都是喹啉衍生物类生物碱。



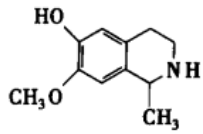
喜树碱



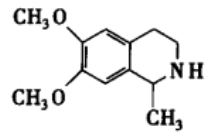
奎宁

1.5.1.5　异喹啉衍生物类生物碱

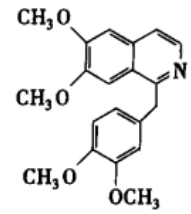
此类为具有异喹啉母核或氢化母核的生物碱，最简单的为鹿尾草中降血压成分鹿尾草碱（salsoline）和鹿尾草定（salsolidine），再如鸦片中具有解痉作用的罂粟碱（papaverine）。



鹿尾草碱



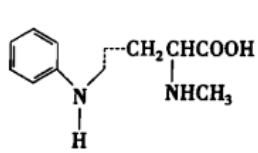
鹿尾草定



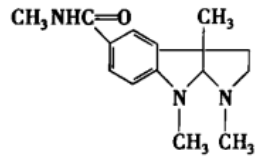
罂粟碱

1.5.1.6　吲哚衍生物类生物碱

此类生物碱具有简单吲哚和二吲哚类衍生物，最简单的如相思豆中的相思豆碱（abrine），作用于中枢神经会产生狂躁、精神错乱；另如可治青光眼的毒扁豆碱（physostigmine）。



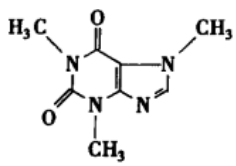
相思豆碱



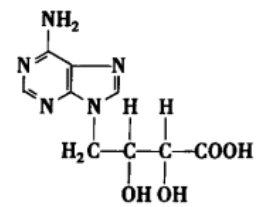
毒扁豆碱

1.5.1.7　嘌呤衍生物类生物碱

含有嘌呤母核的生物碱，如咖啡碱（caffeine），是一种中枢神经兴奋剂和利尿、强心药。再如香菇嘌呤（eritadenine），具降血脂功能。



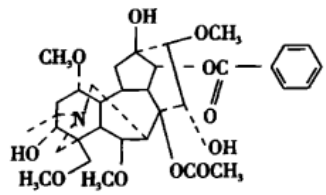
咖啡碱



香菇嘌呤

1.5.1.8　萜类生物碱

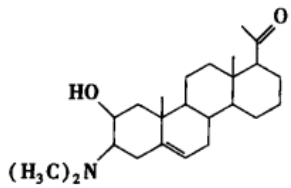
氮原子在萜的环状结构中或在萜结构的侧链上。如乌头碱（aconitine），分子式 $C_{34}H_{47}O_{11}N$，属二萜类生物碱，具有强心与止痛作用。中国 17 世纪从乌头中提取得到，比国外文献记述最早的生物碱吗啡（1806 年）早约 200 年。



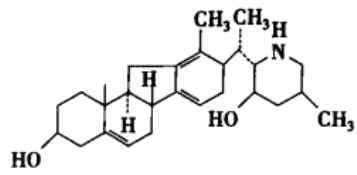
乌头碱

1.5.1.9 甾体类生物碱

这是一类含有甾体结构的生物碱，例如孕甾烷类生物碱枯其林（kurchiline）有止泻、解毒的功能，异甾烷类生物碱黎芦碱（veratramine）有催吐、祛瘀等功效。



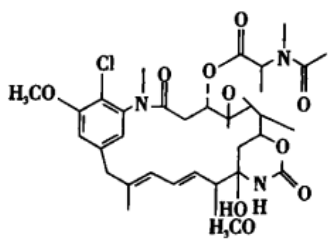
枯其林



黎芦碱

1.5.1.10 大环类生物碱

美登素（maytansine），其分子式为 $C_{34}H_{46}ClO_{10}N_3$，m. p. 183.5 ~ 184.0 ℃。1972 年 Kupchan 报道，新型抗癌活性物质，收率仅为千万分之二。其结构很复杂，最终结构经美登素的溴丙醚衍生物的 X 单晶衍生分析而确定，是含有 8 个手性中心与一对共轭双键的十九元大环内酯胺化合物，其全合成工作在 1982 年由 Corey 等首先完成。中国化学工作者顾学钦、潘百川、高怡生等也完成了其全合成。



美登素

1.5.2 生物碱的性质

1.5.2.1 性状

大多数生物碱为结晶形固体，有一定的结晶形状，有明显的熔点，少数有升华性，如咖啡碱等。少数生物碱为液体，如烟碱、毒芹碱等。绝大多数生物碱是无色或白色的化合物，只有少数生物碱有颜色，如小檗碱为黄色、蛇根碱也为黄色，主要原因是它们结构中有共轭体系存在。生物碱多具苦味，如盐酸小檗碱等。

1.5.2.2 旋光性

大多数生物碱分子有手性碳原子存在，有光学活性，且多数为左旋光性。只有少数生物碱不含手性碳原子，如那碎因（narceine）则无旋光性。旋光性可因溶剂、pH 值的改变而有较大差

别。如麻黄碱在氯仿中呈左旋,在水中则变为右旋;烟碱在中性条件下呈左旋,但在酸性条件下则变为右旋。生物碱的生理活性与旋光性有密切关系,一般左旋体有较强的生理活性,而右旋体则没有或仅有很弱的生理活性,如 L-莨菪碱的散瞳作用是 D-莨菪碱的 100 倍。

1.5.2.3　酸碱性

生物碱分子中氮原子具有孤对电子,可接受质子而显碱性,因此除酰胺生物碱呈中性外,大多数生物碱呈碱性。生物碱的碱性强弱与其分子结构,特别是氮原子的杂化状态和其化学环境有很大的关系,一般碱性强弱顺序为:季铵碱 > 酯仲胺碱 > 脂叔胺碱 > 芳叔胺碱 > 酰胺碱。生物碱大多能与无机酸或有机酸成盐而溶于水。

另外,含有酚羟基或羧基的生物碱也能溶于碱水溶液,因而显现两性,例如吗啡。

1.5.2.4　溶解度

游离生物碱极性极小,大多数不溶于水或难溶于水,能溶于氯仿、乙醚、丙酮、乙醇或苯等有机溶剂。生物碱的盐类极性较大,大多易溶于水及醇,不溶或难溶于氯仿、乙醚、丙酮或苯等有机溶剂,其溶解性与游离生物碱恰好相反。苷类、季铵碱类生物碱大多水溶性较强。含酸性基团(酚羟基、羧基)的生物碱难溶于一般有机溶剂中,因具有两性可溶于酸水或碱水中。小分子的麻黄碱既可溶于有机溶剂中,也可溶于水中。

1.5.2.5　沉淀反应

利用生物碱的沉淀反应可检测植物中是否含有生物碱以及分离生物碱。沉淀反应是利用生物碱在酸性条件下与某些沉淀剂生成不溶性复盐或配合物沉淀。生物碱的沉淀剂很多,常用的有以下几种。

Mayer 试剂(碘化汞钾试剂):$HgI_2 \cdot 2KI$,在酸性溶液中与生物碱反应生成类白色沉淀,若加过量试剂,沉淀又被溶解。

Drugendroff 试剂(碘化铋钾试剂):$BiI_3 \cdot KI$,在酸性溶液中与生物碱反应多生成红棕色沉淀。

Bertrand 试剂(硅钨酸试剂):$12WO_3 \cdot SiO_2$,在酸性溶液中与生物碱反应生成灰白色沉淀。

Sonnenschein 试剂(磷钼酸试剂):$H_3PO_4 \cdot 12MoO_3$,在中性或酸性溶液中与生物碱反应生成棕黄色沉淀。

1.5.2.6　显色反应

显色反应可用于鉴别生物碱,其原理目前还不太清楚。常用的显色剂有以下几种。

Frohde 试剂(1% 钼酸钠或 5% 钼酸铵的浓硫酸溶液):乌头碱显黄棕色,吗啡显紫色转棕色,可待因显暗绿色至淡黄色,黄连素显棕绿色,阿托品等不显色。

Mandelin 试剂(1% 钒酸铵的浓硫酸溶液):吗啡显棕色,可待因显蓝色,莨菪碱显红色。

Marquis 试剂(0.2 mL 30% 甲醛溶液与 10 mL 浓硫酸的混合溶液):吗啡显橙色至紫色,可待因显红色至黄棕色。

1.5.3　有代表性的生物碱

1.5.3.1　胡椒碱

胡椒碱(piperine)为白色晶体,m. p. 130 ℃。碱性极弱(对石蕊试纸呈中性),不易与酸结合,不溶于水与石油醚,易溶于氯仿、乙醇、乙醚、苯、醋酸中。由于结构中共轭键较长,因此具

有抗氧化性,扩张胆管等作用。

1.5.3.2 烟碱

烟碱(nicotine)又称尼古丁,分子式 $C_{10}H_{14}N_2$,化学名 3-(1-甲基-2-吡咯烷基)吡啶。b.p.246 ℃,无色或微黄色油状液体,$[\alpha]_D$ -168°,有一个手性碳,天然的为左旋物。对植物神经和中枢神经有先兴奋后麻痹作用,40 mg 致死,烟草中含 4% ~5%,中国市售香烟每支含量为 1 ~ 1.4 mg,吸烟过多的人会引起慢性中毒。烟碱可作杀虫剂(5%)、杀菌剂。

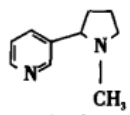
烟碱的性质:

➢具有碱性,使酚酞变红,pH = 8.2 ~ 10;

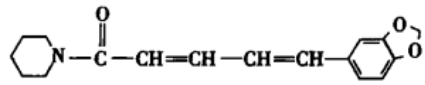
➢与碘化汞(铋)钾生成络合物而显色;

➢与苦味酸或鞣酸生成沉淀;

➢可被高锰酸钾氧化成烟酸。



烟碱



胡椒碱

1.5.3.3 茶碱

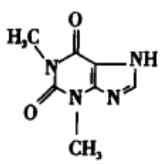
茶碱(theophylline)的化学名为 1, 3-二甲基黄嘌呤,茶叶中含量为 0.002%,无色针状晶体,味苦,m.p.269 ~272 ℃,易溶于沸水、氯仿中,与 NaOH 水溶液生成盐,具有两性。茶碱有松弛平滑肌、扩张血管和冠状动脉的作用,临床上可用于治疗心绞痛和哮喘。

1.5.3.4 可可豆碱

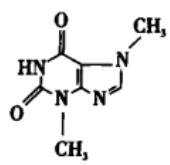
可可豆碱(theobromine)的化学名是 3, 7-二甲基黄嘌呤,与茶碱是同分异构体,为可可豆中主要成分。茶叶中含 0.05%、可可豆中含有 1.5% ~3%。白色粉末状结晶体,味苦,m.p.357 ℃,290 ℃升华,易溶于热水,难溶于冷水、乙醇、乙醚。与 NaOH 水溶液生成盐,具有两性。可可豆碱主要用于心脏性水肿病的治疗,作利尿剂。

1.5.3.5 咖啡碱

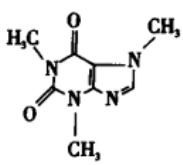
咖啡碱(caffeine)的化学名为 1, 3, 7 - 三甲基黄嘌呤,又称咖啡因。茶叶中含 0.1% ~ 0.5%。无色针状晶体,味苦,m.p.234 ~237 ℃,178 ℃升华。易溶于水、乙醇、丙酮、三氯甲烷。咖啡碱能兴奋中枢神经,对心脏和肾也有兴奋作用,可作中枢神经兴奋剂和利尿剂、强心药。



茶碱



可可豆碱



咖啡碱

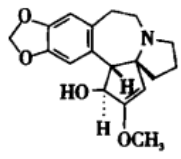
1.5.3.6 三尖杉碱

三尖杉碱(cephalotaxine)分子式为 $C_{18}H_{21}NO_4$,白色结晶体,m.p.132 ~133 ℃,$[\alpha]_D$ -204°。它可使溴的四氯化碳及高锰酸钾溶液褪色,遇 H_2SO_4 出现从红色到深紫色的颜色变化,

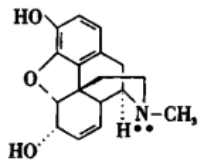
用水稀释后颜色变绿。三尖杉碱具显著抗癌作用，临床治疗恶性肿瘤的有效率为 32.4%（特别是慢性白血病），存在于三尖杉属植物中（中国特产）。

1.5.3.7　吗啡

吗啡（morphine）是鸦片主要成分之一，含量为 6% ~15%。1860 年首次从鸦片中分离得到。无色柱状结晶体，m. p. 253 ~254 ℃，$[\alpha]_D$ -132°（甲醇）。溶于热水、乙醇、乙醚、氯仿；难溶于氨、苯；易溶于碱水或酸水。具有优异的镇痛作用，是人类最早使用的一种镇痛剂，也具有强麻醉的作用。1847 年分析确定了吗啡的分子式为 $C_{17}H_{19}O_3N$。



三尖杉碱



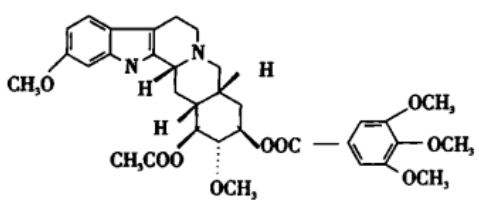
吗啡

1.5.3.8　利血平

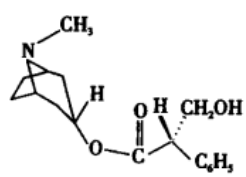
利血平（reserpine）存在于萝芙木、蛇跟木的根茎中，分子式为 $C_{33}H_{40}N_9O_2$，无色菱状结晶体，m. p. 264 ~265 ℃（分解），$[\alpha]_D$ -118°（氯仿），易溶于氯仿、冰醋酸；可溶于苯、乙酸乙酯；微溶于丙酮、甲醇和乙醚。利血平对光比较敏感，其溶液见光易氧化变质。利血平对降低高血压有较好疗效，且毒性低，并有显著的镇静和安定作用。

1.5.3.9　莨菪碱

莨菪碱（hyoscyamine）是从曼陀罗的叶、花、根及种子中分离得到的生物碱，含量为 0.2% ~1.5%。莨菪碱是左旋生物碱，为细针状结晶体，分子式为 $C_{17}H_{23}O_3N$，m. p. 111 ℃，$[\alpha]_D$ -21°，易溶于一般有机溶剂。将莨菪碱加热或用碱处理，即消旋化转化为阿托品，因而有人认为阿托品不是天然产物，而是在提取过程中的消旋化产物。阿托品是副交感神经抑制剂，常用于治疗肠胃及肾绞痛等症，同时有放大瞳孔的作用，医用阿托品为其硫酸盐，分子式为 $B_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$，熔点 195 ~196 ℃，易溶于水。



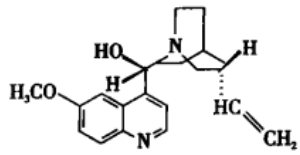
利血平



莨菪碱

1.5.3.10　奎宁

奎宁（quinine）是继吗啡后研究的最早的生物碱之一，早在 1792 年即分得粗品。奎宁是金鸡纳树皮的主要成分，含量高达 3%（总碱含量高达 6%），是治疗疟疾的主要成分。分子式为 $C_{20}H_{24}O_2N_2$，从金鸡纳生树皮中提出的奎宁通常制成硫酸盐，含 7 个结晶水，$B \cdot H_2SO_4 \cdot 7H_2O$，$[\alpha]_D$ -216.5°（H_2O）。

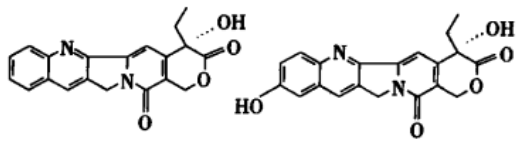


奎宁

1.5.3.11 喜树碱

喜树碱(camptothecine)是淡黄色结晶,分子式为 $C_{20}H_{16}N_2O_4$,m. p. 264 ~ 266 ℃,$[\alpha]_D$ +31.3°($CHCl_3$: MeOH =4:1),在中国特有植物喜树中发现,具有抗癌活性。临床主要用于治疗胃癌、膀胱癌、白血病等,但因有血尿、尿急、尿频等副作用而受到限制。喜树碱在喜树枝、皮、根、根皮及果中的得率分别为0.04%、0.1%、0.2%及0.3%,中国从1969年开始从喜树中分得喜树碱,以后又进一步分得10-羟基喜树碱,$C_{20}H_{16}N_2O_5 \cdot H_2O$,m. p. 266 ~ 267 ℃,$[\alpha]_D$ -147°(吡啶),并用于临床。10-羟基喜树碱则可用于治疗肝癌与头颈部肿瘤,副作用远比喜树碱小。

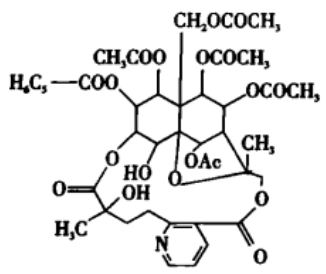
喜树碱类生物碱是一类特殊的生物碱,是带有喹啉环的五环化合物,含 δ-内酰胺与内酯环,它们都属于中性乃至近酸性的化合物,无一般生物碱反应(与碘化铋钾试剂反应呈阴性),也不能与酸成盐,不溶于一般有机溶剂与水,能溶于稀碱而开内酯环,因而与一般生物碱提取方法不同,可从乙醇提取液浓缩后的浓水溶液中用氯仿直接提出。



喜树碱　　10-羟基喜树碱

1.5.3.12 雷公藤碱

雷公藤碱(wilfordine)是从雷公藤中分离出的一种大环生物碱,m. p. 175 ~ 176 ℃。雷公藤碱有一定毒性,有显著的杀虫作用,可用于制造生物杀虫农药。雷公藤碱对人体内许多生化物质和生化反应,如对肾上腺皮质功能、性激素、机体蛋白质代谢、环核苷酸均有不同程度的影响。加强对雷公藤生物碱的药理作用和临床应用的研究,提取、纯化、合成出高效低毒的雷公藤生物碱有效成分或衍生物,提高其安全性和应用价值,在抗菌、抗炎及抗炎免疫、活血化瘀方面将发挥更重要的作用。



雷公藤碱

习　题

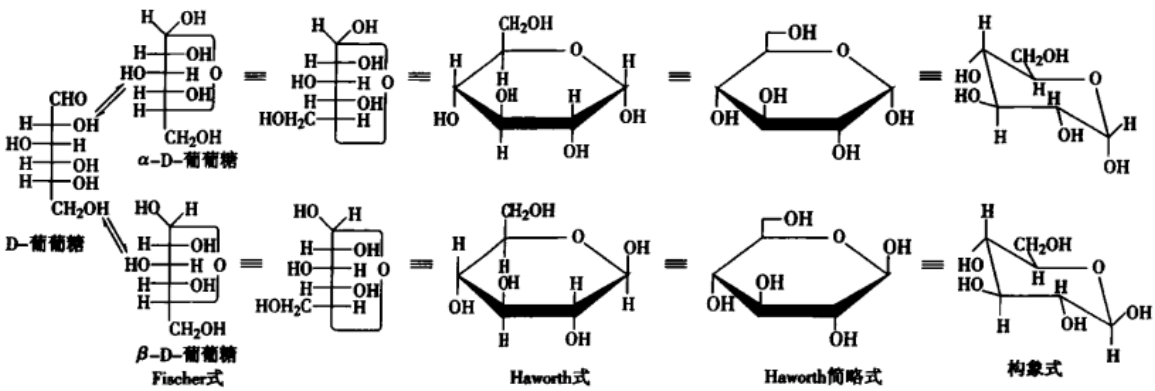
1. 多数生物碱为何有碱性？其碱性强弱和哪些因素有关？
2. 生物碱具有哪些化学性质？有哪些方法可用于生物碱鉴定？

1.6　苷类化合物的结构特点与性质

1.6.1　苷的含义

苷类(glycosides)又称配糖体，是糖或糖的衍生物如氨基糖、糖醛酸等与另一非糖物质(称为苷元或配基，aglycone 或 genin)通过糖的端基碳原子连接而成的化合物，因而有 α-苷和 β-苷之分。苷类的英文命名常以-in 或-oside 作后缀。苷的共性在糖的部分，而苷元部分几乎包罗各种类型的天然成分，性质各异。

构成苷类分子常见的糖为单糖、双糖、寡糖。单糖是多羟基醛或酮，是组成糖类及其衍生物的基本单元。常用 Fischer 式、Haworth 式以及构象式表示。现以葡萄糖为例，说明单糖的立体结构以及 Fischer 式、Haworth 式和构象式之间的转变。



糖的绝对构型，若 Fischer 式中最后第 2 个碳原子上羟基向右为 D 型，向左的为 L 型。Haworth 式中只要看 C_5(五碳糖的 C_4)上取代基(C_5或五碳糖的 C_5)向上的为 D 型，向下的为 L 型。端基碳原子的构型 α 或 β 是 C_1 与 C_5(或 C_4)间的相对构型关系。Haworth 式中只要看 C_1—OH 与 C_5(或 C_4)上取代基之间的关系，在环同侧的为 β 型，异侧为 α 型。

苷类的苷元部分的结构，如有萜类、甾类、生物碱、黄酮、蒽醌、香豆素、木脂素等，它们的性质各异。

1.6.2　苷的分类、命名

苷类按是生物体内原存在的或是次生的，可分为原苷和次级苷；按连接单糖基的个数分为单糖苷、二糖苷等；按连接糖的链数分为单糖链苷、双糖链苷、三糖链苷等；按苷键原子的不同分为氧苷、硫苷、氮苷和碳苷，其中氧苷最为常见。

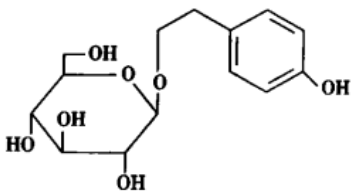
化合物与糖结合成苷以后，水溶性增大，挥发性降低，稳定性增强，生物活性或毒性降低或

消失。

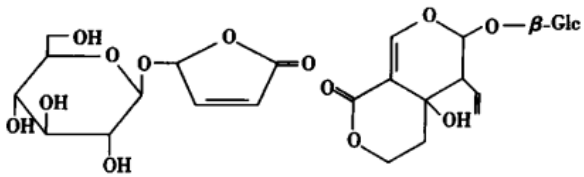
氧苷根据苷键的不同可分为醇苷、酚苷、氰苷、酯苷等四类。

1.6.2.1 醇苷

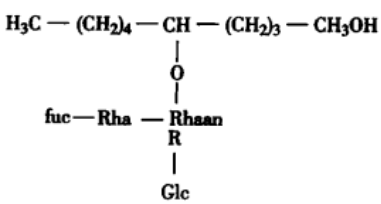
醇苷是由苷元醇羟基与糖端基羟基脱水缩合而成。如具有致适应作用的红景天(rhodioloside),杀虫抗菌作用的毛茛苷(ranunculin),解痉止痛作用的獐牙菜苦苷(swertiamarin),有抗瓦克肉瘤活性的利尔牵牛苷(ipolearoside)(结构式中 Glc 为葡萄糖,下同)等均为醇苷。醇苷苷元中不少属于萜类和甾醇类化合物,其中强心苷和皂苷是醇苷中的重要类型。近年来发现的环苷也属于醇苷,如从海星(echinaster sepositus)分得的一种环苷,是由三个糖单位与甾体 C_3、C_6位键合而成的。



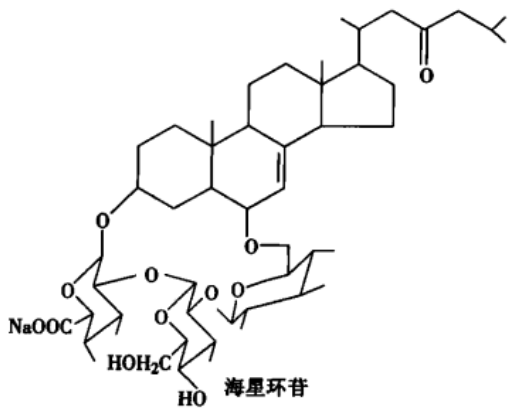
红景天苷



毛茛苷　　獐牙菜苦苷



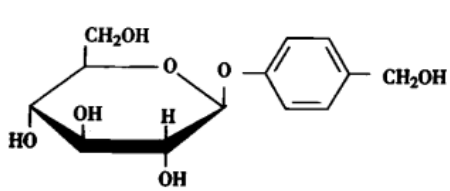
利尔牵牛苷



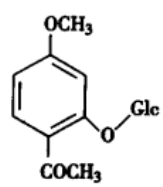
海星环苷

1.6.2.2 酚苷

酚苷是由苷元酚羟基与糖分子端基羟基经脱水缩合而成。苯酚苷、二苯乙烯苷、萘酚苷、蒽醌苷、香豆素苷、黄酮苷、木脂素苷等都属于酚苷。如天麻中有镇静作用的有效成分天麻苷(gastrodin)是对羟苯甲醇酚苷。丹皮及徐长卿中的丹皮苷,其苷元丹皮酚具有抗菌、镇痛、镇静等作用。水杨苷(salicin)存在于柳树和杨树皮中。胡桃(Juglan regia)未熟时,假果皮中含有氢化胡桃叶醌苷,它的苷元易被氧化成胡桃叶醌。何首乌(polygonum multiflorum)中分离得到的2,3,5,4′-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D 葡萄糖苷也是一种酚苷。



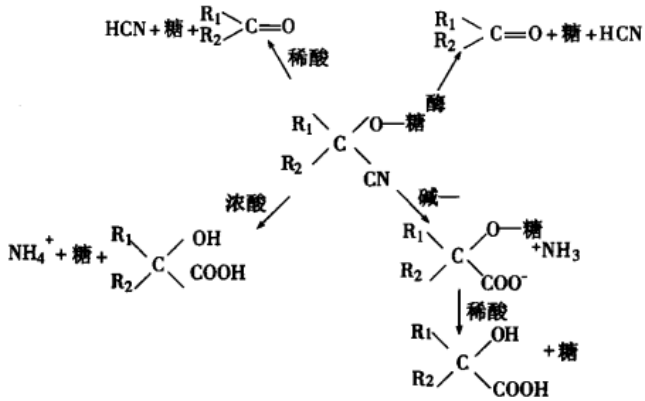
天麻苷



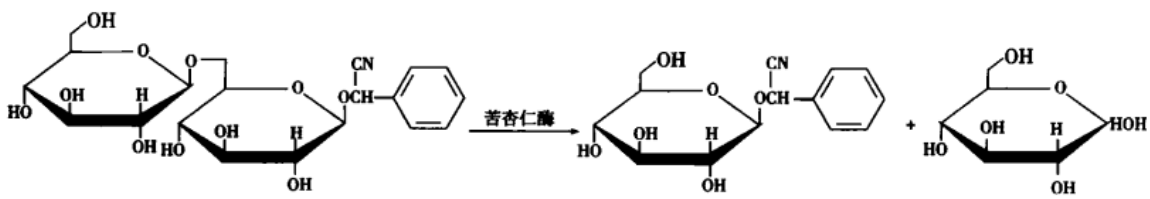
丹皮苷

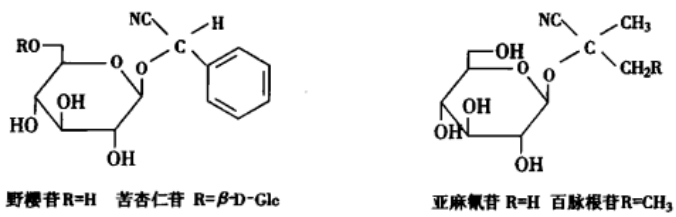
1.6.2.3　氰苷(cyanogenic glycoside)

氰苷主要是指一类具 α-羟腈基的苷元与糖组成的氧苷,现已发现 50 多种。多数具有水溶性,分布十分广泛,其特点是不易结晶,容易水解,尤其有酸和酶催化时水解更快。特性是经酶作用生成的苷元 α-羟腈很不稳定,立即分解为醛(酮)和氢氰酸。而在碱性条件下苷元容易发生异构化。

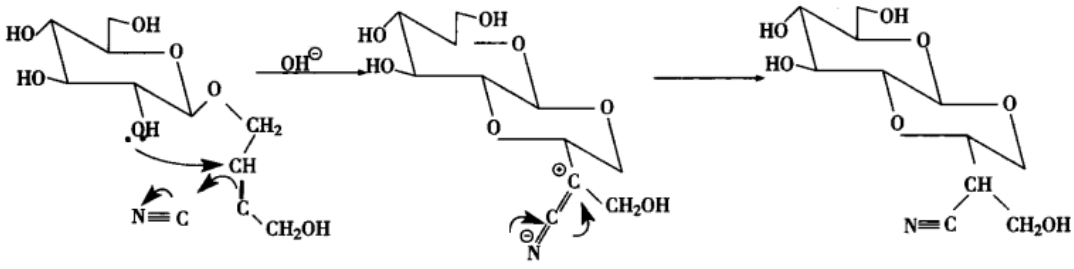


毛茛科和蔷薇科植物种子中含有的 α-羟苯腈苷,如苦杏仁苷(amygdalin)、野樱苷(prunasin)等是芳香族氰苷,分解后生成苯甲醛(有典型的杏仁香味)和氢氰酸。苦杏仁苷是原生苷,水解后失去一分子葡萄糖生成的野樱苷是次生苷。苦杏仁苷可释放少量氢氰酸而用于镇咳。亚麻(linum usitatissimum)种子含有亚麻氰苷(linamanin),百脉根(lotus arabicus)茎含有百脉根苷(lotaustralin),毒性很大。



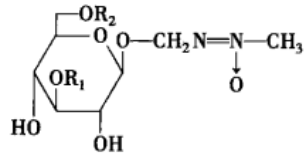


从垂盆草分离出的氰苷(垂盆草苷)为无色透明胶状物,是治疗肝炎、降低血清谷丙转氨酶的有效成分。垂盆草苷遇稀碱即能定量地转变成异垂盆草苷,临床试验无生理活性。



垂盆草苷　　异垂盆草苷

氰苷中除 α-羟腈苷之外，尚有一些其他结构类型，如 γ-羟腈苷类和氧化偶氮苷类等，但这些氰苷经酸或酶水解不产生氢氰酸。例如上述垂盆草苷就属于 γ-羟腈苷类。苏铁（cycas revoluta）种子中的苏铁苷（cycasin）和新苏铁苷（neocycasin）属于氧化偶氮苷类。它们的苷元是甲基氧化偶氮甲醇，这种苷元很不稳定，苏铁苷类经酸或酶水解，会生成葡萄糖、N_2、HCHO、CH_3OH 等。稀碱水解生成 HCN，家畜误食易中毒，同时又有致肝癌的毒性。



苏铁式 $R_1 = R_2 = H$

新苏铁式A：R_1 = β-D-Glc

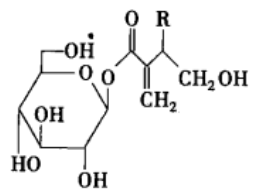
$R_2 = H$

B：$R_1 = H$

R_2 = β-D-Glc

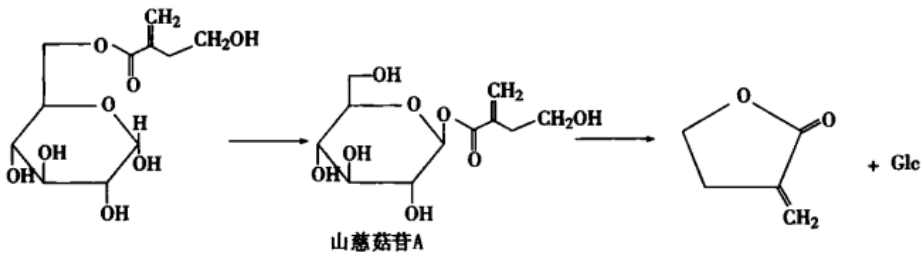
1.6.2.4 酯苷

酯苷是由苷元羧基和糖的半缩醛羟基脱水连接而成。这种苷的苷键既有缩醛的性质又有酯的性质，易为稀酸和稀碱水解，如山慈菇苷 A 和 B 皆为配苷，山慈菇苷 A（tuliposide A）有抗霉菌活性。水解后苷元立即环合成山慈菇内酯（tulipalin）。某些二萜和三萜的羧基上也常呈酯苷结构，尤其在三萜皂苷中多见。土槿皮（pseudolarix kaempferi）的抗真菌有效成分土槿甲酸和乙酸（pseudolaric acid A，B）的 β-D-葡萄糖苷是两种二萜酯苷，有强的抑制肿瘤细胞生长的作用。

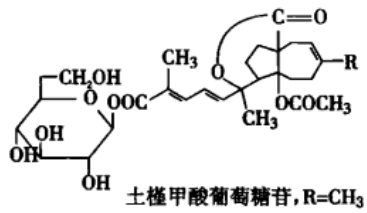


山慈菇苷 A：R = H

山慈菇苷 B：R = OH

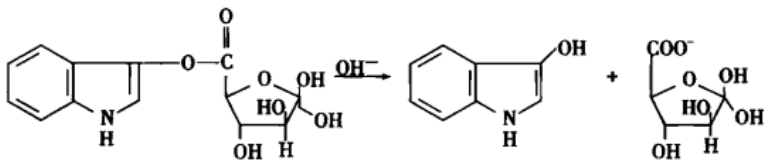


山慈菇苷A



土槿甲酸葡萄糖苷，R=CH_3

土槿山乙酸葡萄糖苷，R=$COOH_3$



大青素B　　果糖酮苷

1.6.3　苷类化合物的物化性质

1.6.3.1　物理性质

(1)性状

苷类多数是固体，糖基少的易形成结晶，糖基多的多呈无定形粉末，有吸湿性。苷类有的无色，有的呈黄色、橙色，其颜色与分子结构密切相关。如黄酮类化合物的颜色与分子中是否存在交叉共轭体系及助色团(—OH、—OCH_3等)的类型、数目以及取代位置有关。苷类一般稍有苦味，少数无味，但也有很苦的，如龙胆苦苷；也有很甜的，如甜菊苷。

(2)溶解性

苷类的亲水性与糖基数目密切相关，往往随糖基的增多而增大。极性低的大分子苷元如萜醇、甾醇的单糖苷往往可溶于极性低的有机溶剂。如糖基增多，则苷元所占比例减小、亲水性增加，在水中的溶解度也就增加。因此当用不同极性的溶剂顺次提取时，在每种提取液中都有可能发现苷。C-苷性质与 O-苷不同，无论在水溶性溶剂或其他溶剂中 C-苷的溶解度都特别小。

(3)旋光性

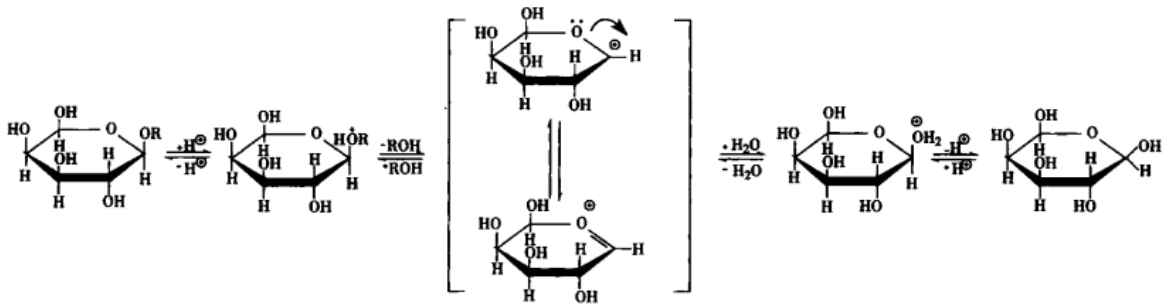
苷类多数呈左旋光性。苷被水解后，由于分解出糖分子，往往使混合物呈右旋光性。根据水解前后旋光性的改变，可以检识苷类的存在。但必须注意，二糖以上的多糖分子中也有类似的苷键。由此一定要在水解产物中找到苷元，才能确认有无苷类的存在。

1.6.3.2 化学性质

苷键的裂解按裂解的程度可分为全裂解和部分裂解。部分裂解所用的试剂和方法有8%～10%甲酸、40%～50%醋酸、酶解、乙酰解、甲醇解等。按所用的方法可分为均相水解和双相水解，双相水解可避免苷元长时间受酸、碱等的作用，有利于提高苷元的收率或获得原苷元。按所用催化剂可分为酸催化水解、碱催化水解、乙酰解、酶水解、过碘酸裂解、氧化开裂等。苷键裂解反应是研究苷键和糖链结构的重要反应。通过苷键裂解反应可将苷键切断，以了解苷元结构及连接糖的种类，并确定苷元与糖的连接方式及糖与糖的连接方式。下面介绍苷键常用的裂解方法。

(1)酸催化水解

苷键属于缩醛结构，对酸不稳定，对碱较稳定，易与稀酸催化水解。酸催化水解常用的试剂是水或稀醇，常用的催化剂是稀盐酸、稀硫酸、乙酸、甲酸等。其反应历程是苷键原子首先质子化，然后苷键断裂生成苷元及糖的阳碳离子，糖阳碳离子在水中经溶剂化，最后再失去质子而形成糖分子。以氧苷为例，其反应历程如下：



从上述反应历程可以看出，酸催化水解的难易与苷键原子的电子云密度及其空间环境有密切关系，苷元结构有利于苷键原子质子化，易于水解。此外还与糖的类别及结构特征有关。归纳起来有以下规律。

➢按苷键原子的不同，酸水解易难顺序为：N-苷 > O-苷 > S-苷 > C-苷。N 易接受质子，容易水解，而 C 上无共享电子对，不易质子化，很难水解。

➢呋喃糖苷较吡喃糖苷易水解，水解速率大 50～100 倍。因为五元呋喃环的平面性使各取代基处于重叠位置，形成水解中间体可使张力减小，故有利于水解。

➢酮糖多为呋喃糖结构，故较醛糖容易水解。

➢在吡喃醛糖苷中，吡喃环 C_5 上的取代基越大越难水解，水解速率大小有如下顺序：五碳糖 > 甲基五碳糖 > 六碳糖 > 七碳糖。如果接有羧基，则最难水解。

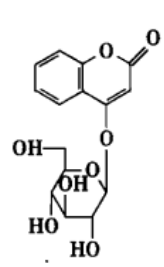
➢由于吸电子基的诱导效应，可使苷键原子电子云密度降低，而不利于苷键原子的质子化也就不利于水解，因此氨基糖较难水解，羟基糖次之，去氧糖最易水解。

难水解的苷类在剧烈的条件下，苷元可发生脱水反应，形成脱水苷元，而不能得到原始的苷元。对酸不稳定的苷元，为了不使其产生结构变化，有时可采用二相水解反应。即在反应混合物中加入与水不相溶的有机溶剂(如苯)，使水解后的苷元即刻进入有机相，可避免苷元与酸的长时间接触，从而得到原始的苷元。

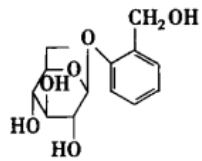
(2)碱催化水解反应和 β-消除反应

从苷键的局部结构来看。它本是缩醛型的醚键，对碱性试剂应该相当稳定，不易被碱水

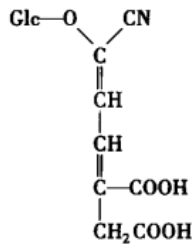
解。但由于酚苷中的芳环具有一定的吸电作用，使糖端基碳上氢的酸性增强，有利于 OH^- 的进攻，形成正碳离子后，芳环对苷键原子又具有一定的供电能力，有利于正碳离子的稳定；与羰基共轭的烯醇类从插烯规律来看实际上具有酯的性质，故酰苷、酚苷、与羰基共轭的烯醇苷可被碱水解。如 4-羟基香豆素苷、水杨苷、腚苷、海韭菜苷（triglochinin）等遇碱能够水解。



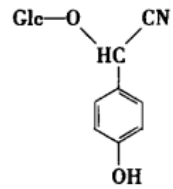
4-羟基香豆素苷



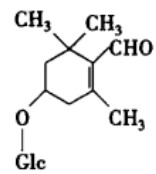
水杨苷



海韭菜苷

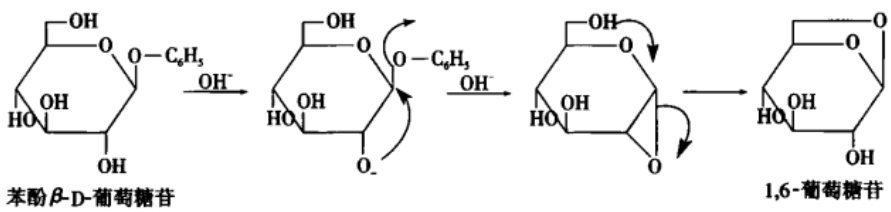


蜀黍苷

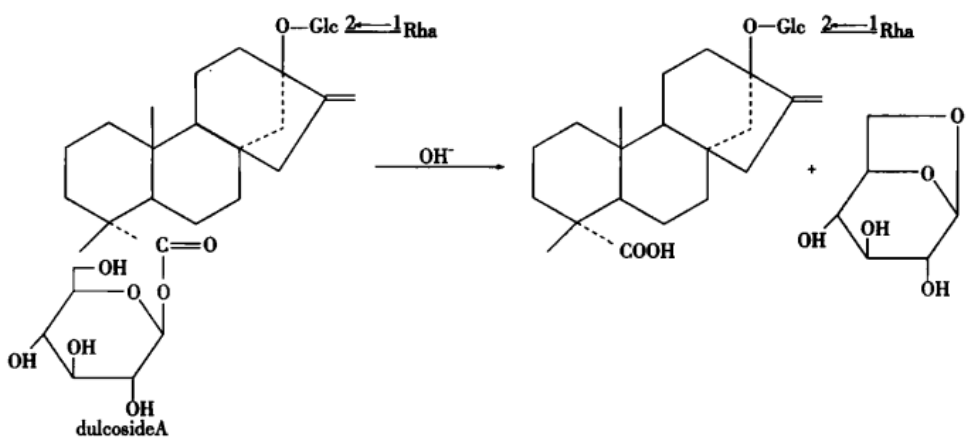


藏红花苦苷

对于酚苷和酯苷，当糖的 C_2—OH 与苷键成反式时易于水解。反式获得的是 1,6-糖苷，顺式则为正常的糖。1,6-糖苷的生成可能是发生了二次 Walden 转换所致，据此可以判断苷键的构型。如存在于甜叶菊中的 dulcoside A 用碱水解获得 1,6-葡萄糖苷，由此推定其连接在羟基上的葡萄糖苷键的构型为 β 型。



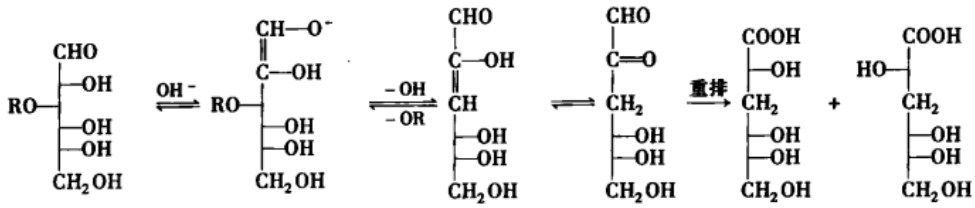
苯酚 β-D-葡萄糖苷　　1,6-葡萄糖苷



dulcosideA

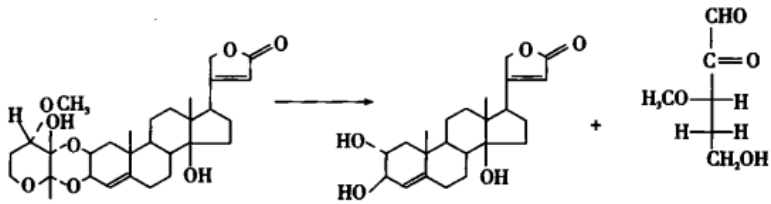
由于苷键 β 位吸电子基团能使苷元 α-位氢活化，有利于 O^- 进攻，故苷键的 β 位有吸电子取代的苷如藏红花苦苷、蜀黍苷等在碱液中可与苷键发生消除反应而开裂苷键，此反应称为 β-消除反应。由于游离的醛（酮）基能活化邻位的氢，故在 1→3 或 1→4 连接的聚糖中，碱能使聚糖还原端的单糖逐个剥落（peeling reaction），对非还原端则无影响。1→3 连接聚糖还原末端剥落所形成的产物是 3-脱氧糖酸，1→4 连接聚糖的产物则是 3-脱氧-2-羟甲基糖酸，两个以上取代的还原糖则很难形成糖酸，因此可根据所形成的产物推断还原糖的取代方式，这在聚糖的结构研究中是非常有用的。1→4 连接聚糖还原末端剥落糖的反应机理虽然与 1→3 连接的

相似，但由于存在3位竞争性的脱羟基反应，故其降解速度比1→3连接慢得多。



1→3连接聚糖

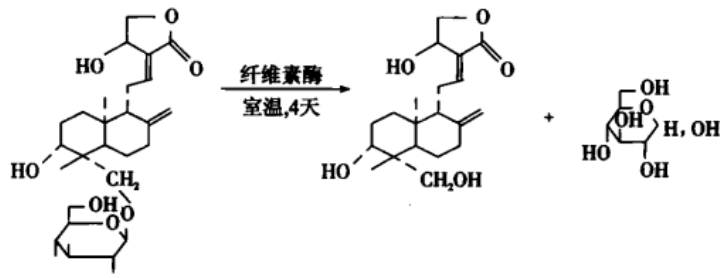
4,6-去氧六碳糖酮-2或4-去氧五碳糖酮-2的双连苷也可用碱催化水解。如存在于卫矛科福木(elaeodendron glaucum)中的福木苷B(elaeodendroside B)，用酸、过碘酸、酶水解均未获得苷元，而在甲苯中加入少量三乙胺、吡啶或Al_2O_3后回流就可获得苷元。该苷能被碱水解，可能与C_4位上双键既可以活化C_3位上的氢，有利于OH^-的进攻，又可以增加C_3位脱掉质子后形成的碳正离子的稳定性有关。



elacodendrosied B

(3)酶催化水解反应

酸碱催化的苷水解反应总的来说比较剧烈，糖和苷元部分均有可能继续发生反应，使产物复杂化，而且无法区别苷键的构型。与之相比酶催化水解反应却具有专属性高、反应温和的特点。如存在于穿心莲(andrographis paniculate)中的穿心莲内酯19-β-D-葡萄糖苷(andrographolide-19-β-D-glucoside)用硫酸水解时产生去氧和末端移位的苷元，而用纤维素酶水解则可获得原苷元。再如碳苷用其他的方法水解很难获得原苷元，而用人或动物体内某些微生物产生的酶水解则可获得原苷元。



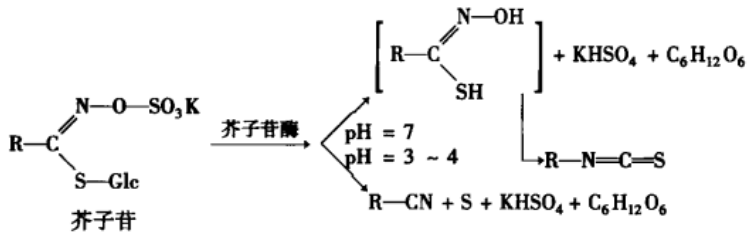
穿心莲内酯19-β-D-葡萄糖苷　　穿心莲内酯

常用于苷键水解的酶有转化糖酶(invertase)、麦芽糖酶(maltase)、杏仁苷酶(emulsin)、纤维素酶(cellulose)等。此外蜗牛酶、高峰氏糖化酶(takadiastase)、橙皮苷酶(hesperidinase)、柑橘苷酶(naringenase)等也是常用的酶。其中转化糖酶只水解β-果糖苷键，如对蔗糖、龙胆糖、

棉子糖、水苏糖等只脱掉一分子果糖，麦芽糖酶只水解 α-D-葡萄糖苷键，纤维素酶只水解 β-D 葡萄糖苷键，杏仁苷酶只水解 β-六碳醛糖苷键，蜗牛酶只水解 β-苷键。

大多数酶均为基团特异性酶即同工酶，不论分子的结构、大小、形状如何，只要存在某种苷键，就可用某种酶水解。但少数酶的立体选择性非常强，只能水解某个化合物的某个糖，如存在于毒毛旋花子中的 β-D-葡萄糖苷酶（β-D-glucosidase）和毒毛旋花子双糖酶（strophanthobiase），前者只能水解 k-毒毛旋花子中苷的末端葡萄糖，后者则只能水解该苷末端的葡萄糖双糖。实际上，由于酶的分离纯化很困难，目前使用的酶大多为未提纯的混合酶，随着进一步的分离纯化，酶的专一性会有很大改变。如幼高粱（sorghum vulgare）的粗蛋白提取物具有 β-葡萄糖水解酶的活性，能够水解蜀黍苷（dhurrin）、taxiphyllin、4-硝基酚等。随着进一步分离纯化从中获得两种葡萄糖苷酶，这两种酶只能水解蜀黍苷，而对其他的苷则无水解作用。

pH 是影响酶解的一个重要因素，某些酶的酶解产物会随 pH 的改变而改变。如存在于十字花科植物中的芥子苷酶（myrosinase），在 pH = 7 即中性条件下时，对芥子苷的酶解产物是异硫氰酸酯，在 pH = 3 ~ 4 时则是腈和硫黄。



在植物中苷和能水解该苷的酶往往是共存的。由于它们不在同一位置，故无法将它们水解。只有当植物细胞被破坏后，酶和苷才能相遇，进而把苷水解。如幼高粱中蜀黍苷分布于表皮细胞的细胞液中，而葡萄糖苷酶则集中于叶内细胞内，只有当组织被粉碎后该苷才能被酶水解。

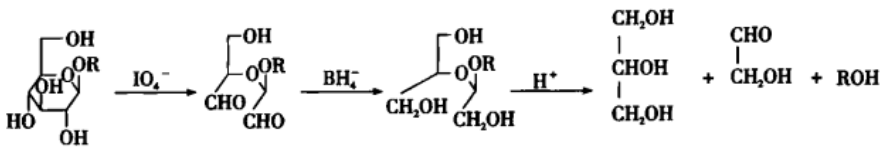
用酶水解苷键可以获知苷键的构型，可以保持苷元结构不变，还可保留部分苷键得到次级苷或低聚糖，从而获知苷元和糖、糖和糖之间的连接方式。

由于水解酶纯化的麻烦，近来有人用微生物培养法水解苷类。在微生物培养液中加入苷，利用微生物体内的酶促进反应，将苷键水解。某些微生物会把苷中糖当作碳源消耗掉而只留下苷元。

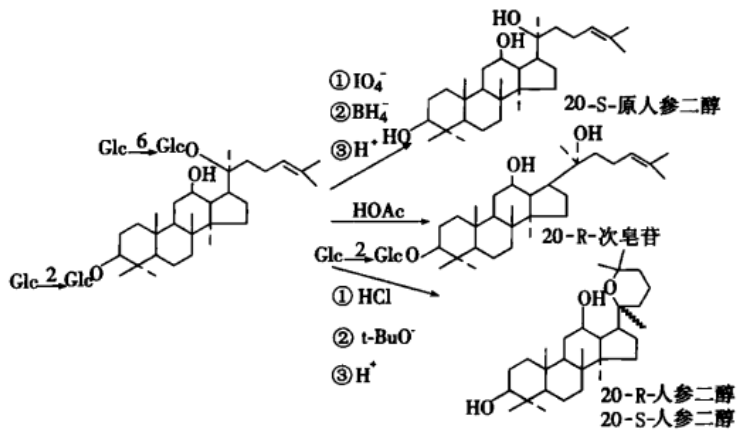
（4）氧化裂解法

Smith 降解法是常用的氧化裂解法，也叫高碘酸裂解法，是一个反应条件温和，易得到原苷元，通过反应产物可以推测糖的种类、糖和糖之间的连接方式以及氧环大小的一种苷键裂解方法。这种方法对苷元结构容易改变的苷以及 C-苷水解的研究特别适宜。但此方法不适用于苷元上有邻二醇羟基的苷类或易被氧化的基团的苷，因为高碘酸在氧化糖的同时它们也将随之被氧化。

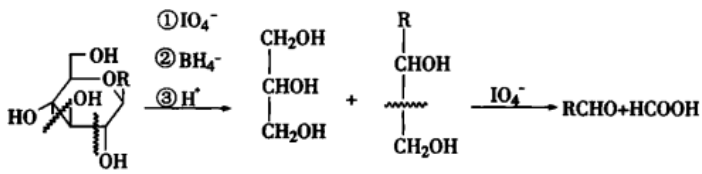
Smith 降解法所用的试剂是 $NaIO_4$ 和 $NaBH_4$，首先将样品溶于水或稀醇溶液中，加入 $NaIO_4$，在室温下将糖氧化开裂成二醛，再以四氢硼钠还原，生成相应的二元醇，以防醛与醇进一步缩合使水解困难。最后调节 pH 在 2 左右，室温放置即可将其水解。由于这种醇的中间体具有真正的缩醛结构，故在非常弱的酸性条件下就可水解。



人参皂苷 Rbl(ginsenoside)用各种方法水解均未获得原苷元,只是采用 Smith 裂解法后才获得原苷元即 20-S-原人参二醇(20-S-protopanaxadiol),这也是为什么原人参二醇上有三个羟基但却称原人参二醇的原因。因为最早用其他裂解方法所获得的苷元上只有二个醇羟基,故将其称为人参二醇,只是用 Smith 裂解法后才知道原来获得的苷元实际上是一个人工产物,为了与原产物区别才在名称前加了一个"原"字。



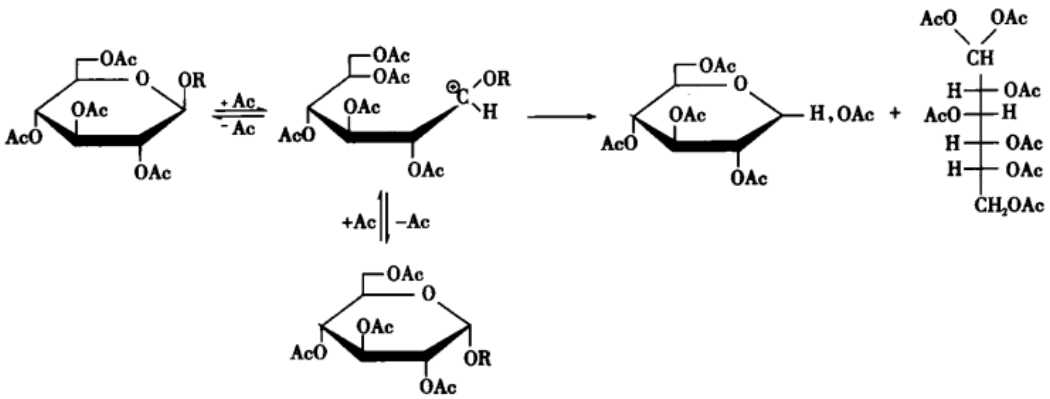
碳苷用 Smith 裂解获得的是连有一个醛基的苷元。



碳苷用 $FeCl_3$ 氧化法开裂苷键时,获得的糖并不是存在于原苷中的糖,而是其 C_1—C_2 间的开裂产物。如葡萄糖碳苷用 $FeCl_3$ 氧化法开裂,获得的糖是阿拉伯糖。

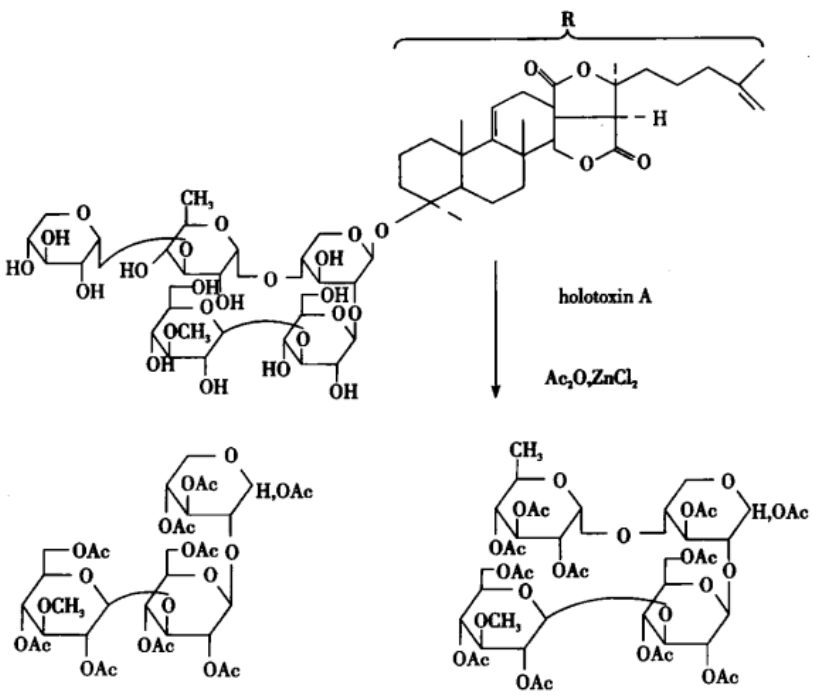
(5)乙酰解法

用乙酰解法可以开裂一部分苷键而保留另一部分苷键,在水解产物中得到乙酰化的低聚糖。同时酰化也可以保护苷元部分的羟基,得到的是一些亲脂性成分,提纯和鉴定都比较方便。反应操作简便,一般在室温下放置数天。常用的试剂是醋酐与不同的酸的组合。所用酸如 H_2SO_4、$HClO_4$、CF_3COOH 或 Lewis 酸($ZnCl_2$、BF_3 等),反应机理与酸催化水解相似,而以 CH_3CO^+ 为进攻基团。但苷键裂解的速率在这两种反应中有时却完全相反。当苷键邻位有羟基可以乙酰化,或者苷键邻位有环氧基,由于强的诱导效应而使反应变慢。从对糖苷键的乙酰解速率研究,可获知糖与糖乙酰解难易程度,如 β-苷键的葡萄糖双糖,(1→2) < (1→3) < (1→4) < (1→6)。



乙酰解具有反应条件温和，操作简便（通常室温放置数天即可），可开裂部分苷键，所得产物为单糖低聚糖及苷元的酰化物，增加了反应产物的酯溶性，有利于提纯精制和鉴定等优点。但应该引起注意的是乙酰解反应有时会使糖的端基发生异构化。此外对于 C_2、C_3 有邻顺二羟基的呋喃型糖，其 C_2C_3 位有时也会发生差向异构化，如由苷露呋喃型糖变为葡萄糖。

Holotoxin A 是 stichopus japonica 中的一个具有抗真菌活性的五糖皂苷，其糖的组成为 D-木糖、D-鸡纳糖、D-葡萄糖和 D-葡萄糖三甲醚。该化合物与糖的连接关系就是通过用醋酐-$ZnCl_2$ 乙酰解而确定的。



(6) 糖醛酸苷的选择性水解反应

许多苷和聚糖中都含有醛糖酸，特别是在皂苷和生物体内肝脏的代谢产物中，糖醛酸苷更为常见。糖醛酸苷键用普通的裂解的方法很难开裂，常需要加剧反应条件，其结果是造成糖醛酸和苷元的破坏，故糖醛酸苷键的裂解常需一些特殊的方法，如光解法、四醋酸铅分解法、醋酐吡啶分解法、微生物培养法等。

值得注意的是个别苷元除了苷元用苷键与糖相连外，还用醚键与同一糖相连。如存在于赤芍(paeonia lactiflora)根中的芍药新苷(lactiflorin)，这种苷即使用前述方法将苷键开裂也无法获得苷元和糖。在苷类化合物中，有些苷键很难开裂，有些苷键则很容易开裂，甚至在水和稀醇中加热稍长时间就可开裂，如人参皂苷 Rb_1 在加热中就容易脱掉 C_{20} 位上的糖基生成次皂苷 Rg_3，且该位的构型也由 S 型转变为 R 型。

习　题

1. 苷类化合物的含义及其结构特征是什么？
2. 苷类化合物常见的分类方法及主要类型有哪些？
3. 何谓原生苷、次生苷、苷元？
4. 简述苷键裂解的方法、使用范围及优缺点。

1.7 醌类化合物的结构特点与性质

1.7.1 醌的含义

醌类化合物(quinonoids)是天然产物中一类比较重要的活性成分，是指分子内具有不饱和环二酮结构(醌式结构)或容易转变成这样结构的天然有机化合物以及在生物合成方面与醌类有密切联系的化合物。

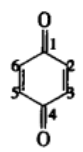
醌类化合物在植物界分布比较广泛，高等植物中大约有五十多科百余属植物中含有醌类，主要集中在萝科、苗草科、紫薇科、鼠李科、百合科、豆科等科，许多天然药物如大黄、何首乌、虎杖、决明子、丹参、芦荟、紫草中的有效成分都是醌类化合物。在低等植物藻类、菌类、地衣类的代谢产物中也有醌类化合物。

醌类化合物从结构上分为苯醌、萘醌、菲醌、蒽醌等类型，其中蒽醌衍生物的种类最多。

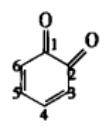
1.7.2 醌类化合物的结构与分类

1.7.2.1 苯醌类

苯醌类(benzoquinones)从结构上可分为邻苯醌和对苯醌两类。但邻苯醌不稳定，自然界中存在的苯醌多为对苯醌衍生物。



对苯醌

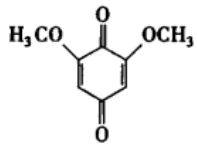


邻苯醌

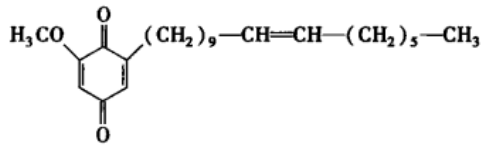
该类物质多为黄色或橙色结晶，在苯醌母核上常带有—OH、$—CH_3$、$—OCH_3$ 或碳链长短不一、饱和程度不同的烃基侧链。

苯醌类化合物存在于 27 科高等植物中，在低等植物棕色海藻中也发现此类化合物。如存在于中药风眼草(ailanthus altissima swingle)果实中具有较强抗菌作用的 2,6-二甲氧基苯醌，

该物质是最常见的、分布最广泛的一种苯醌，现已从木兰科、桑科、菊科等十余科植物中分离得到。马蔺子(iris pallasii fisch)成熟种皮中的马蔺子甲素(irisqui-none)也属苯醌类，具有抗癌活性。

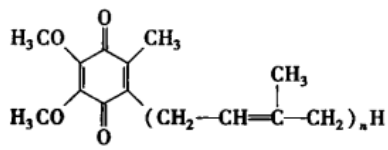


2,6-二甲氧基苯醌

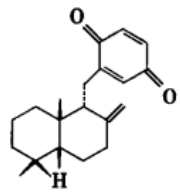


马蔺子甲素

此外，广泛存在于生物界的泛醌类，也称为辅酶 Q(coenzyme Q)类，能参与生物体内的氧化还原过程。其中辅酶 Q10 已用于治疗心脏病、高血压病、癌症等。从海洋生物中也发现了苯醌类，棕色海藻(dictoyopteris undulate)中含有的系列苯醌类均是苯醌与倍半萜的聚合体，如 zonarone。

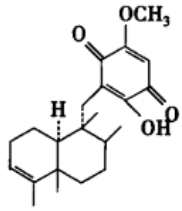


辅酶 Q 类($n=6\sim10$)

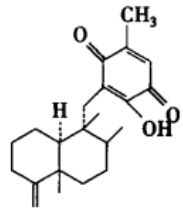


zonarone

近年从澳大利亚一种海绵 Spongia hispida 中分离鉴定了一系列对苯酚和倍半萜聚合而成的化合物，如 isospongiaquinone 和 ilimaquinone 等。



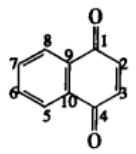
isospongiaquinone



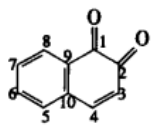
ilimaquinone

1.7.2.2　萘醌类

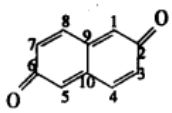
萘醌类(naphthoquinones)化合物按其结构可分为 α-(1,4)，β-(1,2)和 amphi-(2,6)三种类型。但至今实际上从自然界得到的绝大多数为 α-萘醌类。



α-(1,4)萘醌

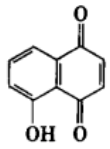


β-(1,2)萘醌

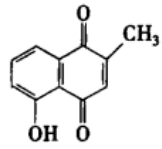


amphi-(2,6)萘醌

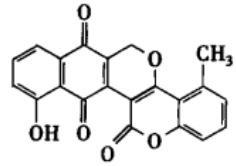
萘醌大致分布在 20 多科高等植物中，其中紫草科、柿科、蓝雪科等含量较丰富，在低等植物地衣类和藻类中也有分布。许多萘醌类化合物具有显著的生物活性。如存在于胡桃叶及未成熟的果实中的胡桃醌(juglon)，该物质具有抗菌、抗癌及中枢神经镇静等作用；蓝雪醌(plumbagin)是柿科柿属植物中萘醌的代表性成分，具有抗菌、止咳以及祛痰作用，在该属植物中还发现萘醌的聚合体及蓝雪醌与香豆素的聚合体，如 cyclocanaliculatin。



胡桃醌

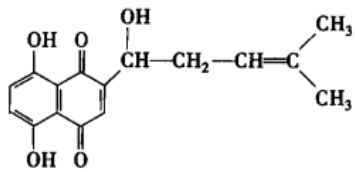


蓝雪醌

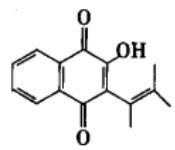


cyclocanaliculatin

从中药紫草和新疆紫草中分离的紫草素(shikonin)及其衍生物也是萘醌类,该类成分具有止血、抗炎、抗菌、抗癌、抗病毒等作用,为中药紫草中的主要有效成分。维生素 K 类化合物,如维生素 K_1 和 K_2 也属于萘醌类化合物,具有促进血液凝固作用,可用于新生儿出血、肝硬化及闭塞性黄疸出血等症。萘醌在低等植物中也有分布,产自新西兰棕藻(landsburgia quercifolia)中的 2-羟基-3-异戊烯基萘醌(2-hydrox-3-isopentenyl-naphthoquinone),对 P-388 白血病细胞有细胞毒性及抗真菌活性。



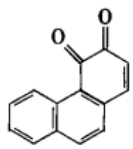
紫草素



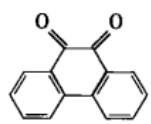
2-羟基-3-异戊烯基萘醌

1.7.2.3 菲醌类

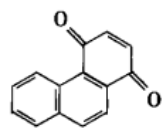
天然菲醌类(phenanthraquinones)包括邻菲醌和对菲醌两种类型,邻菲醌有两种形式Ⅰ和Ⅱ。醌类母核上常见的取代基有—OH、$—CH_3$、$—OCH_3$、—CHO、异丙基等。



邻菲醌(Ⅰ)



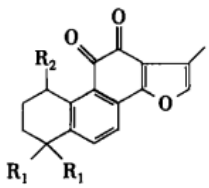
邻菲醌(Ⅱ)



对菲醌

菲醌类成分主要分布在唇形科、兰科、豆科、番荔枝科、蓼科、使君子科、杉科等植物中,在地衣中也能分离得到。尤其在唇形科的鼠尾草属、香茶菜属较普遍。

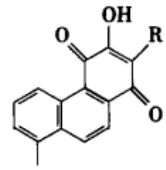
常用中药丹参(Salvia miltiorrhiza)系唇形科鼠尾草属植物,从其根部已分离出三十多种菲醌衍生物,属于对菲酮型的如丹参新酮甲、乙、丙等,其中有 20 种为邻菲醌型如丹参酮(也称为丹参醌)ⅡA(tanshinone ⅡA)、丹参酮ⅡB、羟基丹参酮ⅡA 等。丹参酮类成分具有抗菌及扩张冠状动脉的作用,丹参酮ⅡA 的磺化产物——丹参酮ⅡA 磺酸钠注射液,可增加冠脉流量,用于治疗冠心病和心肌梗塞。

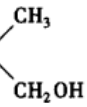


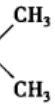
丹参酮ⅡA($R_1=CH_3$、$R_2=H$)

丹参酮ⅡB($R_1=CH_2OH$、$R_2=H$)

羟基丹参酮ⅡA($R_1=CH_3$、$R_2=OH$)

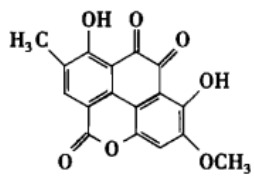


丹参新酮甲　R = 

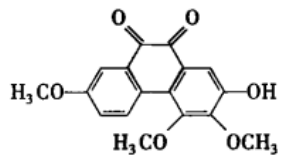
丹参新酮乙　R = 

丹参新酮丙　R = CH_3

迄今为止报道的第一个从地衣 parmelia birulae 中分离得到的菲醌类化合物是 biruloquinone，该物质中除了菲醌的基本结构外，还有六元内酯环的结构。最近有报道，新的邻菲醌衍生物 bulbophyllanthrone 已从植物 bulbophyllum odoratissimum 中分离出来。化合物 biruloquinone 和 bulbophyllanthrone 都是Ⅱ型邻菲醌类。



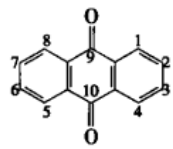
biruloquinone



bulbophyllanthrone

1.7.2.4　蒽醌类

天然蒽醌(anthraquinones)以 9,10-蒽醌类衍生物最为常见，基本结构如下。1、4、5、8 位为 α 位，2、3、6、7 位为 β 位，9、10 位为 mes 位(也称中位)。



自然界存在的蒽醌类包括羟基蒽醌衍生物及其不同还原程度的产物，如蒽酚(anthranol)、蒽酮(anthranone)及蒽酮二聚体等。母核上常有—OH、—CH_3、—OCH_3、—COOH 等官能团。

蒽醌类化合物大约分布在 30 多科植物中，较富有的科有蓼科、鼠李科、茜草科、豆科、百合科、玄参科、马鞭草科等，另外在地衣和真菌中也有发现。

(1)蒽醌衍生物

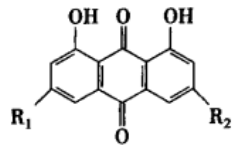
天然存在蒽醌衍生物在蒽醌母核上常有羟基、羟甲基、甲氧基和羧基取代。以游离形式及与糖结合成苷两种形式存在于植物体内。羟基蒽醌类衍生物是该类型中数量最多的一种，其中苷类所占的比例比其他醌类明显得多，成苷中常见糖有葡萄糖、鼠李糖、半乳糖、芸香糖等。

根据羟基在蒽醌母核上的分布情况，可将羟基蒽醌衍生物分为两类：大黄素型和茜草素型。

1)大黄素型

羟基分布在两侧的苯环上，多数化合物呈黄色，是蒽醌衍生物中最多的一种类型。例如常

用中药大黄中的主要蒽醌成分多属于这个类型。



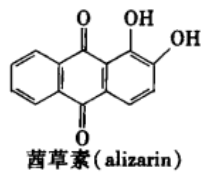
大黄粉	$R_1=CH_3$	$R_2=H$
大黄素	$R_1=CH_3$	$R_2=OH$
大黄素甲醚	$R_1=CH_3$	$R_2=OCH_3$
芒荟大黄素	$R_1=H$	$R_2=CH_2OH$
大黄酸	$R_1=H$	$R_2=COOH$

大黄中的羟基蒽醌衍生物多与葡萄糖结合成苷类，一般有单糖苷和双糖苷两种。此外，虎杖、决明子、何首乌、芦荟等中药的有效成分均属于这一类型。除高等植物外蒽醌还存在于地衣中，已经由 Asahinea chrysantha 中提取出 1,4,8-三羟基-3-甲基蒽醌(islandicin)。

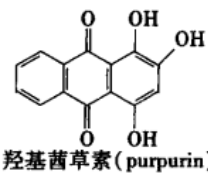
从中药巴戟天(Morinda officinalis)中分得的 1,6-二羟基-2,4-二甲氧基蒽醌及从虎刺(Damnacanthus indicus)中分得的1,5-二羟基-2-甲氧基蒽醌和1,3,5-三羟基-2-羧乙基蒽醌也属于大黄素型。

2)茜草素型

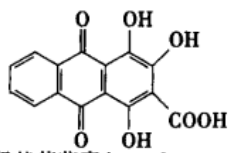
这类化合物的羟基分布在一侧的苯环上，一般颜色较深，多呈橙黄、橙红色。如中药茜草(Rubia cordifolia)中的茜草类化合物均属于此类。此外从欧茜草(R. tinctorum)根中亦分离得到红色结晶，即 1,4-二羟基-2-羟甲基蒽醌。茜草型蒽醌类除了游离形式外，也以苷的形式存在，已分离得到的有单糖苷和双糖苷。



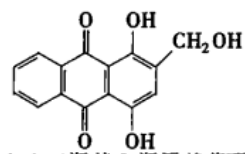
茜草素(alizarin)



羟基茜草素(purpurin)



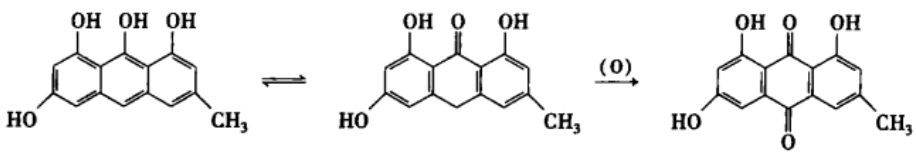
伪羟基茜草素(pseudopurpurin)



1,4-二羟基-2-羟甲基蒽醌

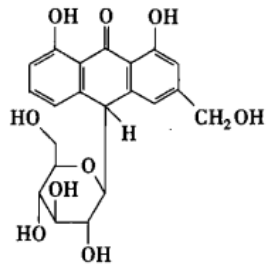
(2)蒽酚与蒽酮类

蒽醌在酸性条件下易被还原成蒽酚及其互变异构体蒽酮。上述氧化还原反应过程在生物体内也可能发生，故在含有蒽醌类的新鲜药材中常伴有蒽酚、蒽酮等还原产物，如存在于鼠李和泻鼠李果实中的大黄素蒽酚(emodin anthrano)和大黄素蒽酮(emodin anthrone)。但这些成分一般仅存在于新鲜植物中，在加工贮藏过程中会逐渐氧化成蒽醌类成分，所以新鲜大黄贮存两年以上就检查不到蒽酚、蒽酮类化合物。



大黄素蒽酚　　大黄素蒽酮　　大黄素

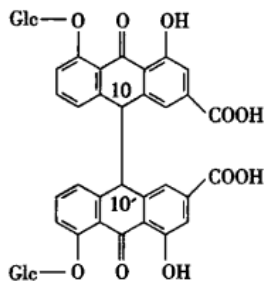
蒽酮类衍生物能以游离苷元和结合成苷两种形式存在。蒽酮类的 mes 位与糖的端基碳形成 C—C 苷键就比较稳定，只有经过水解去糖后才易被氧化，如芦荟(aloe rabaiensis)中致泻成分芦荟苷(barbaloin)。



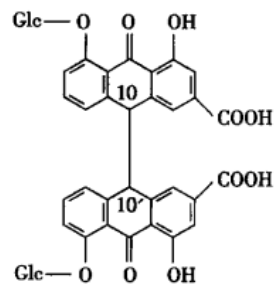
芦荟苷

(3)二蒽酮与二蒽醌类衍生物

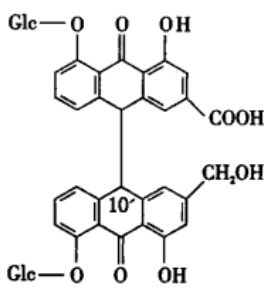
二蒽酮类(bianthranones)可以看成是两分子蒽酮在 C_{10}—$C_{10'}$位或其他位脱氢而形成的化合物。这类物质多以苷的形式存在,如大黄及番泻叶中的番泻苷(sennoside)A、B、C、D 等,番泻苷 A 的 C_{10}—$C_{10'}$是反式连接,番泻苷 B 的 C_{10}—$C_{10'}$是顺式连接,二者水解后的苷元是异构体。同理番泻苷 C 与番泻苷 D 的苷元也是一对异构体。



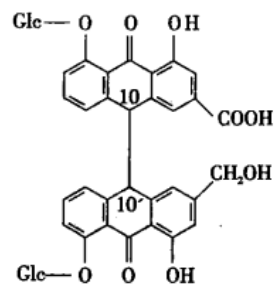
番泻苷A



番泻苷B



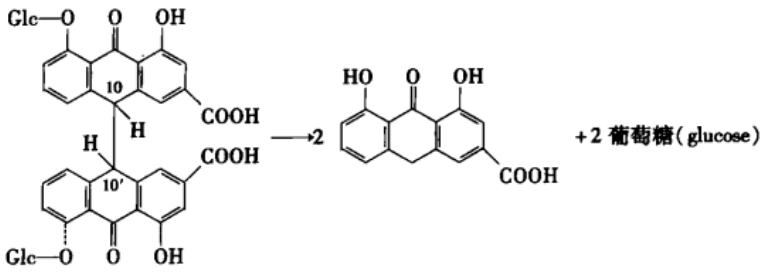
番泻苷C



番泻苷D

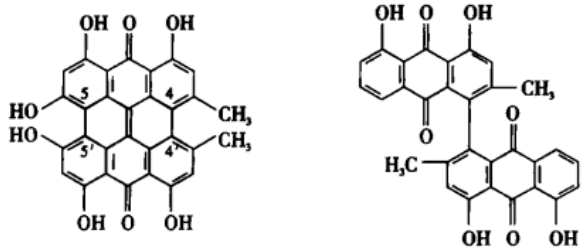
该类化合物的 C_{10}—$C_{10'}$键不稳定,易断裂生成蒽酮类化合物。大黄与番泻叶之所以具有致泻作用是由于番泻苷 A 在肠内转化为大黄酸蒽酮。

二蒽酮类衍生物除了以 C_{10}—$C_{10'}$形式结合外,还有其他的结合形式,如金丝桃素(hypericin)为萘骈二蒽酮类衍生物,存在于金丝桃属贯叶连翘等植物中,具有抑制中枢神经及抗病毒的作用。



番泻苷 A　　大黄酸蒽酮

二蒽醌类衍生物多发现于豆科植物中，从野扁豆(Cassia occidentalis)中分离得到4,4-二聚大黄酚(4,4-bichrysophanol)。



金丝桃素　　4,4′-二聚大黄酚

1.7.3 醌类化合物的理化性质

1.7.3.1 物理性质

(1)性状

天然醌类化合物中大多数是有色结晶体，仅少数苯醌为黄色油状物。如果母核上没有酚羟基取代，基本上无色；但随着酚羟基等助色团的引入则表现一定的颜色，取代的助色团越多颜色就越深，由黄、橙、棕红以至紫红色。苯醌、萘醌、菲醌多以游离态存在，蒽醌化合物往往以苷的形式存在。游离的蒽醌类多为结晶状，而其苷类多数难以得到完好的结晶。蒽醌类化合物多具有荧光，并随 pH 值变化而显示不同的颜色。有些醌类成分含有易被氧化的取代基，对光不稳定，操作时应在暗处进行，且须避光贮存。

(2)升华性

游离醌类化合物一般具有升华性。小分子的苯醌及萘醌类还具有挥发性，能随水蒸气蒸馏。此性质可用于这类成分的分离和纯化。

(3)溶解性

游离醌类苷元极性较小，易溶于乙醇、丙酮、乙醚、氯仿及苯等有机溶剂，几乎不溶于水。和糖结合成苷后极性显著增大，易溶于甲醇、乙醇中，在热水中也可溶解，但在冷水中溶解度降低，不溶或难溶于乙醚、氯仿及苯等有机溶剂。

1.7.3.2 化学性质

(1)酸性

醌类化合物结构中多数具有酚羟基，还有一些带有羧基，所以表现出一定的酸性，在碱性水溶液中可成盐而溶解，加酸酸化后转为游离态而从水中沉淀析出。此即常用的“碱溶酸沉

法”从天然药物中提取醌类化合物的基本原理。

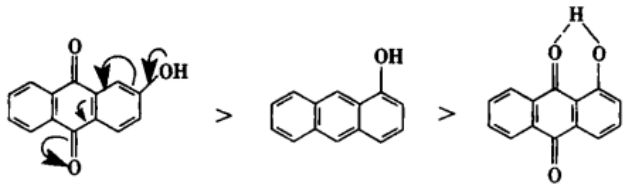
醌类的酸性强弱与分子结构中羧基、酚羟基的数目及位置有关。

1)具有羧基的醌类化合物酸性较强

具有羧基的醌类及2-羟基苯醌或位于萘醌醌核上的羟基酸性较强,后者为插烯酸结构,由于受到邻近醌式羧基的影响显示出类似羧基的酸性,可溶于 $NaHCO_3$ 溶液中。

2)萘醌及蒽醌苯环上的 β-羟基酸性强于 α-羟基的酸性

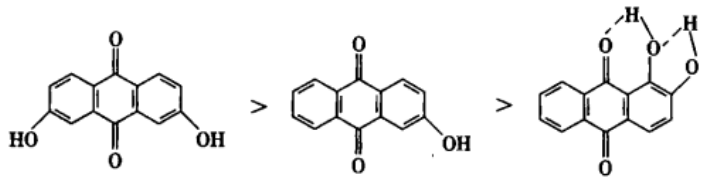
由于 β-羟基受羰基的电负性影响,使羟基上氧原子的电子云密度降低,故质子的解离度增高,酸性较强,可溶于碱性稍强的 Na_2CO_3 水溶液。而 α-羟基上的氢与相邻的羰基易形成分子内氢键,降低了质子的解离度,故酸性较弱,只有用 NaOH 水溶液才能溶解,如下所示。



β-羟基蒽醌　　α-羟基蒽　　α-羟基蒽醌

3)酚羟基数越多则酸性越强

羟基蒽醌类的酸性一般随羟基数目的增多而增强。如3,6-二羟基蒽醌的酸性强于3-羟基蒽醌。但也有例外,如3-羟基蒽醌的酸性强于1,2-二羟基蒽醌,这是由于羟基与羰基及相邻两羟基之间形成分子内氢键的缘故。



3,6-二羟基蒽醌　　3-羟基蒽醌　　1,2-二羟基蒽醌

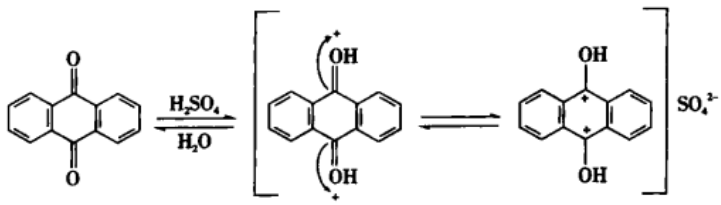
根据蒽醌类化合物的酸性强弱不同,可用 pH 值梯度萃取法分离蒽醌类化合物,即根据蒽醌酸性强弱不同,依次采用不同碱度的碱水萃取。酸性最强的—COOH 以及含有两个以上 β-OH 的蒽醌可溶于热的 5% $NaHCO_3$ 水溶液。羟基蒽醌类化合物的酸性强弱有如下规律:

—COOH > 两个以上 β-OH > 一个 β-OH > 两个 α-OH > 一个 α-OH

依次可溶于:5% $NaHCO_3$ 水溶液(—COOH 和两个以上 β-OH)、5% Na_2CO_3 水溶液、1% NaOH 水溶液、5% NaOH 水溶液。

(2)碱性

醌类结构中的羰基氧原子有微弱的碱性,可以溶于强酸形成鎓盐,转化成阳碳离子而发生颜色改变,大多羟基蒽醌类溶于浓硫酸时为红色至红紫色。如大黄酚溶于浓硫酸成为红色,大黄素由橙红色变为红色。

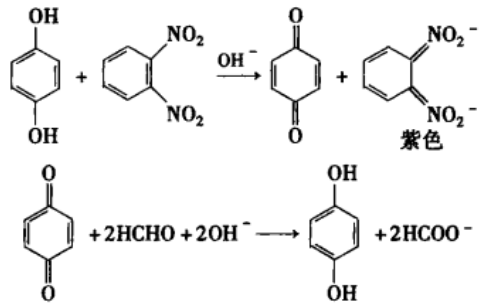


(3)呈色反应

醌类的呈色反应主要取决于其氧化还原性质以及分子中的酚羟基性质。

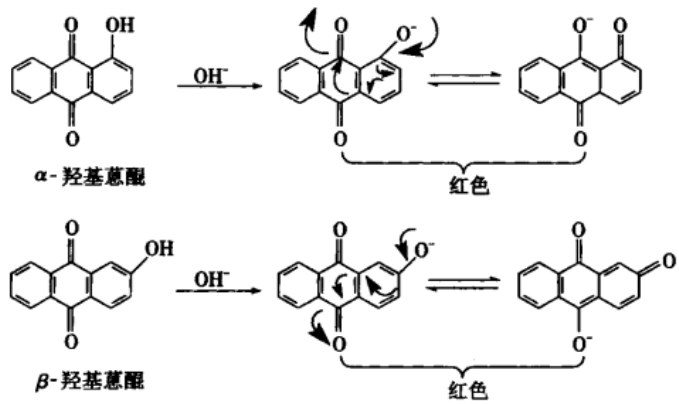
1)菲格尔反应

菲格尔(Feigl)反应是指醌类衍生物(包括苯醌、萘醌、菲醌及蒽醌)在碱性下经加热能迅速与醛类及邻二硝基苯反应,生成紫色化合物。醌类在反应前后实际上并没有变化,仅仅起到电子传递作用以促进反应迅速进行,通常醌类成分含量越高,反应速率也就越快。



2)碱性条件下的呈色反应(Borntrager's 反应)

羟基蒽醌及其苷类遇碱液呈红色或紫红色,其反应机理如下。



酚羟基在碱性溶液中形成酚氧负离子,酚氧负离子受羰基的影响,氧原子的电子通过共轭效应,转移至羰基氧原子上,形成新的共轭体系,因而发生颜色变化。呈色反应与形成共轭体系的羟基和羰基有关。因此,羟基蒽醌及具有游离酚羟基的蒽醌苷均可呈色;而蒽酚、蒽酮、二蒽酮类化合物则需经过氧化形成蒽醌后才能呈色。

3)无色亚甲蓝显色试验

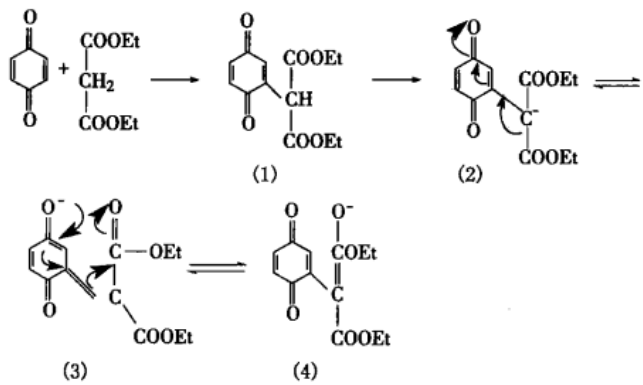
无色亚甲蓝(leucomethylene blue)溶液用作纸色谱与薄层色谱的显色剂,是检出苯醌类与萘醌类的专用显色剂。含有苯醌及萘醌的样品显色后在白色背景上呈现出蓝色斑点,可与蒽

醌类化合物相区别。

无色亚甲蓝溶液可按下法配制:取 100 mg 亚甲蓝溶于 100 mL 乙醇中,加入 1 mL 冰醋酸及 1 g 锌粉,缓缓振摇直至蓝色消失,即可备用。试样最低检出限约为 1 $\mu g/cm^2$。

4)与活性亚甲基试剂的反应(Kesting-Craven 法)

苯醌及萘醌类化合物当其醌环上有未被取代的位置时,即可在氨碱性条件下与一些含亚甲基试剂(如乙酰乙酸乙酯、丙二酸酯、丙二腈等)的醇溶液反应,呈现出蓝绿色或蓝紫色。以苯醌与丙二酸酯的反应为例,反应时,丙二酸酯先与醌环上未取代的氢反应生成产物(1),再进一步电子转位生成(2)等。

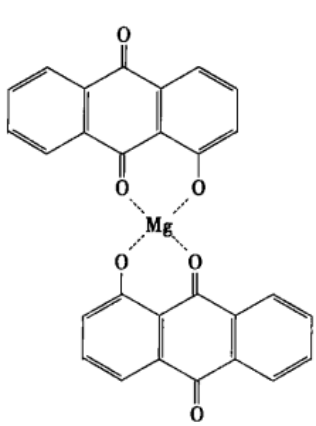


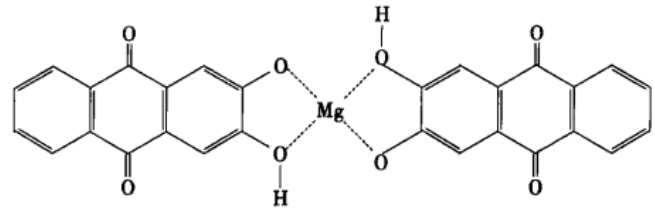
苯醌及萘醌的醌环上如有取代基,此反应将受到抑制。蒽醌类化合物因醌环两侧均有苯环,不能发生该反应,所以可用于区别此二者。

5)与金属离子反应

在蒽醌类化合物中,如果有 α-酚羟基或邻二酚羟基结构,则可以与 Pb^{2+}、Mg^{2+} 等金属离子形成配位化合物。蒽醌与醋酸铅生成难溶性盐沉淀,将该沉淀溶于水,加入盐 $(NH_4)_2SO_4$、Na_2SO_4 或通入 H_2S 气体脱铅,使醌类物质游离出来。该法可以用于醌类化合物的分离与精制。

羟基蒽醌类化合物能和 0.5% 醋酸镁的醇溶液反应,当蒽醌化合物具有不同的结构时,可以生成橙红、紫红、蓝紫色配位化合物,可用于鉴别。呈色的条件是蒽醌的母核上至少要有一个 α-OH。如果母核上只有一个 α-OH,其配位化合物为橙色;如果每个苯环上各有一个 α-OH,并另有一个间位酚羟基时为橙红至红色;若有对二酚羟基则呈紫红至紫色;若有邻二酚羟基则呈蓝色至蓝紫色。由此可见随着酚羟基数量的增加生成的配位化合物颜色也逐渐加深。生成产物可能具有下列结构。





此法有助于进行羟基的定位。实验时可将羟基蒽醌衍生物的醇溶液滴在滤纸上，干燥后喷0.5%的醋酸镁甲醇溶液，于90 ℃加热5 min即可显色。

习　题

1. 醌类化合物有哪些主要的结构类型？请举例。
2. 简述蒽醌类化合物的酸性及酸性强弱与结构的关系及其应用。
3. pH梯度萃取法分离蒽醌类化合物的原理是什么？
4. 醌类化合物易溶于哪些有机溶剂？

参考文献

[1] 吴东儒. 糖类的生物化学[M]. 北京：高等教育出版社，1987.
[2] 姚新生. 天然药物化学[M]. 北京：人民卫生出版社，2001.
[3] 吴立军. 天然药物化学[M]. 北京：科学技术文献出版社，2006.
[4] 李淑惠. 天然药物化学[M]. 北京：高等教育出版社，2005.
[5] 吴剑锋. 天然药物化学[M]. 北京：高等教育出版社，2006
[6] 杨其蕙. 天然药物化学[M]. 北京：中国医药科技出版社，2003.
[7] 刘湘，汪秋安. 天然产物化学[M]. 北京：化学工业出版社，2005.
[8] 徐任生，叶阳，赵维民. 天然产物化学导论[M]. 北京：科学出版社，2006.

第 2 章　合成药物的结构与性质

2.1　抗生素类药物的结构特点及性质

抗生素(antibiotics)是由微生物或高等动植物在代谢过程中所产生的具有抗病原体或其他活性的一类次级代谢物,以及用化学方法合成或半合成的化合物。抗生素一般只要用很低的浓度,就可以对许多细菌、霉菌、支原体、衣原体、立克次氏体等病原微生物起抑制生长甚至杀灭的作用。所以抗生素成为人类抵抗致病微生物、消炎、抗菌的一项重要手段,有的抗生素甚至对治疗恶性肿瘤有一定效果。

抗生素按不同的化学结构主要可以分为:β-内酰胺类抗生素(β-lactam antibiotics)、四环素类抗生素(tetracycline antibiotics)、氨基糖苷类抗生素(aminoglycoside antibiotics)、大环内酯类抗生素(macrolide antibiotics)及其他类抗生素。

每一种抗生素都有其自身特有的作用机制,主要有以下四种:

➢干扰细菌细胞壁的合成;

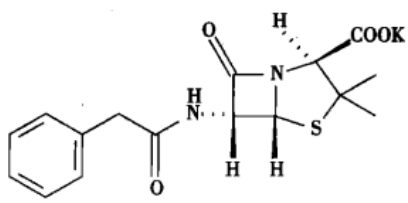
➢损伤细菌细胞膜;

➢抑制细菌蛋白质的合成;

➢抑制细菌核酸的合成。

2.1.1　β-内酰胺类抗生素

β-内酰胺类抗生素是指分子中含有 4 个原子组成的β-内酰胺环的抗生素,是临床使用最多的一类抗生素。β-内酰胺环是该类抗生素发挥生物活性的必需基团。在和细菌作用时,β-内酰胺环开环与细菌发生酰化作用,从而抑制细菌的生长。同时,由于β-内酰胺分子张力比较大,化学性质不稳定,易发生开环导致失活。



临床上常用的β-内酰胺类抗生素可被分为青霉素类、头孢菌素类、非典型的β-内酰胺类抗生素以及β-内酰胺酶抑制剂。非典型的β-内酰胺类抗生素以及β-内酰胺酶抑制剂主要有碳青霉烯类、氧青霉烷类和单环β-内酰胺类等。

β-内酰胺类抗生素的结构具有以下特点:都具有一个四元的β-内酰胺环;除单环β-内酰胺

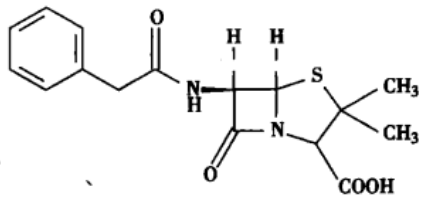
类外，四元环通过氮原子及邻近的第三碳原子与第二个杂环相稠合；除单环β-内酰胺类外，与氮相邻的碳原子上(2位)连有一个羧基；青霉素类、头孢菌素类等β-内酰胺环氮原子的3位有一个酰胺基。

2.1.1.1 青霉素及半合成青霉素类

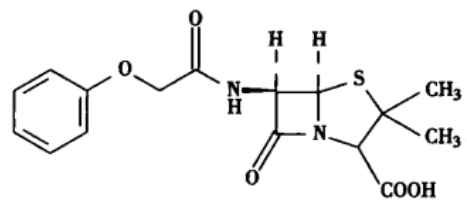
(1)青霉素

1)概述

青霉素是霉菌属的青霉菌(penicillium notatum)所产生的一类抗生素，天然的青霉素共有7种，以青霉素G和青霉素V(penicillin V)的效用较好。青霉素G是第一个用于临床的抗生素，因为含有苄基，故又称为苄青霉素(benzylpenicillin)。临床常用其钠盐和钾盐。



青霉素G



青霉素V

2)性质

➢青霉素结构中2位存在羧基，具有酸性(pK_a为2.65~2.70)，不溶于水，可溶于有机溶剂。

➢青霉素能与无机碱或某些有机碱成盐。青霉素的钠盐或钾盐均易溶于水，但是其钠盐或钾盐的水溶液在室温下不稳定，易被水解失效；其有机碱盐易溶于甲醇等有机溶剂。

➢青霉素母核无紫外吸收，但其取代基有，如青霉素钾苄基在水溶液中264 nm波长处有最大吸收。

➢青霉素在碱性条件下，β-内酰胺环裂环生成青霉酸，青霉酸在加热时失去二氧化碳，生成青霉噻唑酸，遇二氯化汞进一步分解生成青霉胺和青霉醛。

➢青霉素在酸性条件下不稳定，分解反应比较复杂。在稀酸性溶液中(pH=4.0)室温下，经分子内重排反应，生成青霉二酸，再进一步分解生成青霉醛和青霉胺。

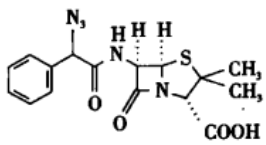
(2)半合成青霉素

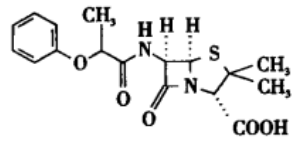
青霉素G抗菌作用强，临床上主要用于革兰氏阳性菌所引起的全身或严重的局部感染。但是青霉素在临床使用时，对某些病人易引起过敏反应，严重时会导致死亡。除了引起过敏反应外，青霉素在长期临床应用中还充分暴露出其他许多缺点：不耐酸、不耐酶、抗菌谱狭窄等，为了克服青霉素的诸多缺点，人们对青霉素进行结构修饰，合成出临床效果较好的耐酸、耐酶、广谱的半合成青霉素。

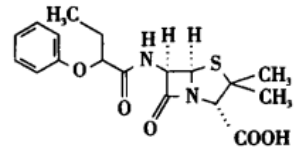
1)耐酸的半合成青霉素

研究发现，青霉素V抗菌活性虽较青霉素G低，但具有耐酸性质，不易被胃酸破坏，可以口服。它的结构与青霉素G的差别是6位苄基变为苯氧甲基($C_6H_5OCH_2$—)，由于引入吸电子的氧原子，从而阻止了侧链羰基电子向β-内酰胺环的转移，增加了对酸的稳定性。青霉素V的发现，使人们对耐酸青霉素的结构特征有了较为充分的认识，因此，根据同系物原理设计了

一些耐酸的半合成青霉素，如阿度西林、非奈西林、丙匹西林等。

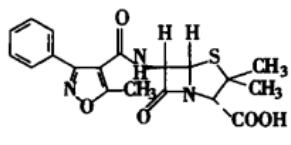

阿度西林

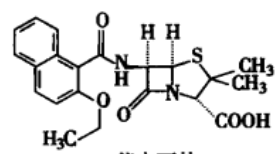

非奈西林


丙匹西林

2）耐酶的半合成青霉素

青霉素产生耐药性的原因之一是细菌产生了 β-内酰胺酶或青霉素酶，使青霉素被分解失活所致。在青霉素结构改造过程中发现，三苯甲基青霉素有耐酶作用，考虑三苯甲基有较大的空间位阻，可以阻止药物与酶的活性中心作用，从而保护了分子中的 β-内酰胺环。根据这一设想，合成了许多具有较大位阻的类似物，如苯唑西林、萘夫西林等。

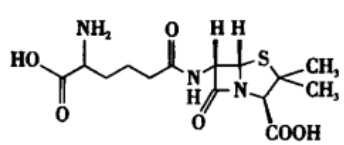

苯唑西林

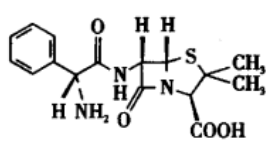

萘夫西林

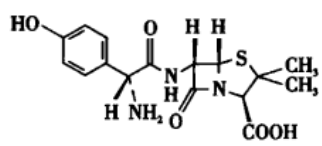
以上耐酶青霉素结构的共同特点是：侧链上都有较大的取代基，占用较大的空间；如果侧链是芳环，邻位都应有取代基，其位置比较靠近 β-内酰胺环；如果侧链是异噁唑环，则 3、5 位应分别为苯基和甲基，5 位如果是大于甲基的烃基，抗菌活性降低。3 位苯基的邻位引入卤原子，抗菌活性增强，并有利于口服。

3）广谱的半合成青霉素

青霉素对革兰氏阳性菌作用较强，对革兰氏阴性菌作用较弱，抗菌谱窄。由于发现从头孢霉菌发酵液中分离出的青霉素 N（penicillin N）对革兰氏阳性菌作用比青霉素弱，但是对革兰氏阴性菌作用强于青霉素。青霉素 N 结构中 6 位有 D-α-氨基己二酸单酰胺侧链，侧链上的氨基是产生对革兰氏阴性菌活性的重要基团。根据这一结构特点，在酰基 α-位上引入极性亲水性基团—NH_2、—COOH、—SO_3H 等，发展了广谱的半合成青霉素，如氨苄西林、阿莫西林等。


青霉素N


氨苄西林

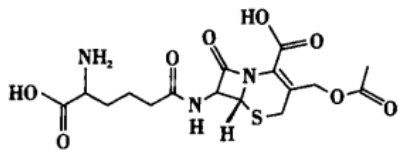

阿莫西林

2.1.1.2　头孢菌素及半合成头孢菌素类

（1）概述

头孢菌素是从与青霉菌近缘的顶头孢菌中衍生出来的，从这种真菌中分离出 3 种化合物，即头孢菌素 C、头孢菌素 N 和头孢菌素 P。头孢菌素 P 抗菌活性中等，但耐药性较强；头孢菌素 N 活性极差，只有头孢菌素 C 抗菌谱广，毒性小，但抗菌效力比较低。头孢菌素 C 可看作是

由 D-α-氨基己二酸和 7-ACA 缩合而成的。



头孢菌素C

头孢菌素能抑制产生青霉素酶的金黄色葡萄球菌，对革兰氏阴性菌具有活性，故引起人们的注意。对头孢菌素 C 进行结构改造，旨在提高其抗菌能力，扩大抗菌谱，结构改造已取得很大进展。

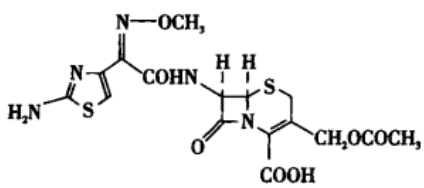
(2)半合成头孢菌素的发展

头孢菌素类是发展最快的一类抗生素，从 20 世纪 60 年代首次用于临床以来，头孢菌素已由第一代发展到第四代。

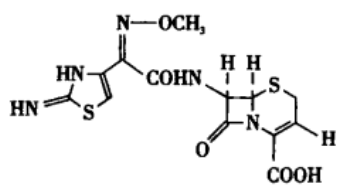
第一代头孢菌素是 20 世纪 60 年代初开始上市的，从抗菌性能来说，一般只能抑制革兰氏阳性菌和葡萄球菌，口服吸收差，对 β-内酰胺酶的抵抗力较弱，革兰氏阴性菌对第一代头孢菌素较易产生耐药性。代表药物如：头孢噻吩、头孢氨苄。

第二代头孢菌素对革兰氏阳性菌的抗菌效能与第一代相近或较低，而对革兰氏阴性菌的作用较为优异，对头孢菌素酶的稳定性有所增强，可用于对第一代头孢菌素产生耐药性的一些革兰氏阴性菌，抗菌谱较第一代有所扩大，但抗革兰氏阳性菌则较第一代低。主要品种有头孢西丁、头孢呋辛、头孢克洛等。

第三代头孢菌素对革兰氏阳性菌的抗菌效能普遍低于第一代，对革兰氏阴性菌的作用较第二代头孢菌素更为优越；抗菌谱扩大，对绿脓杆菌、沙雷杆菌、不动杆菌等有效；耐酶性能强，可用于对第一代或第二代头孢菌素耐药的一些革兰氏阴性菌。代表药物如：头孢噻肟、头孢唑肟等。

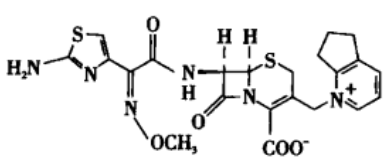


头孢噻肟

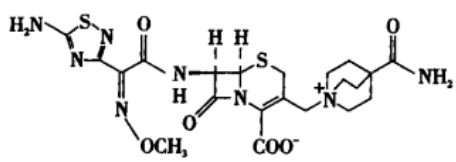


头孢唑肟

第四代头孢菌素保持了第三代头孢菌素的特点，扩大了抗菌谱，增强了对耐药菌株的作用能力。具体品种还不多，如头孢匹罗、头孢克定等。



头孢匹罗

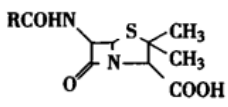
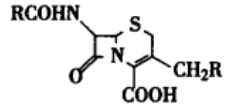


头孢克定

(3) 青霉素类与头孢菌素的性质比较

青霉素类与头孢菌素的性质比较可归纳为表 2-1。

表 2-1　青霉素与头孢菌素类的性质

	青霉素族 penicillin	头孢菌素族 alipotina
分子式 structural formula		
溶解度 solubility	分子中游离羧基能与无机碱或某些有机碱形成盐。其碱金属盐易溶于水，有机盐难溶于水，易溶于甲醇等有机溶剂。	
旋光性 optical rotation	三个手性碳原子	两个手性碳原子
	都具有旋光性、可用于定性和定量分析	
紫外吸收 UV absorption	母核无紫外吸收 侧链酰氨基上具苯环 共轭系统则有紫外吸收	母核有紫外吸收
稳定性 stability	β-内酰胺环不稳定，与酸碱青霉素酶羟氨及某些金属离子（铜、铅、汞和银）等作用时易发生水解和分子重排，但在干燥条件下较稳定。	

2.1.1.3　非典型的β-内酰胺类抗生素

青霉素类、头孢菌素类以外的其他β-内酰胺类统称为非典型β-内酰胺类抗生素。它包括碳青霉烯类、青霉烯类、单环β-内酰胺类抗生素。

（1）碳青霉烯类抗生素

碳青霉烯类抗生素是抗菌谱最广的一类β-内酰胺类，抗菌活性强，对绿脓杆菌外膜的透过性大，最低抑菌浓度（MIC）与最低杀菌浓度（MBC）非常接近，对 G^- 菌有一定抗生素后效应（PAE），与第三代头孢菌素无交叉耐药性，对大多数β-内酰胺酶稳定。

1）亚胺培南

亚胺培南是硫霉素的衍生物，为广谱抗生素，对β-内酰胺酶十分稳定，不论是染色体介导还是质粒介导均很稳定。对 G^+ 球菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和链球菌均极敏感，对 G^- 杆菌的抗菌谱很广，几乎对所有的肠道杆菌和 G^+ 球菌具有活性，对厌氧菌也有很好效果，唯一的耐药菌是嗜麦芽假单孢菌。

2）帕尼培南

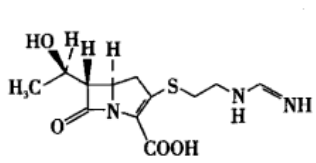
帕尼培南与亚胺培南同样对 G^+ 与 G^- 菌及需氧菌、厌氧菌有强力的抗菌作用。对β-内酰胺酶稳定，还有抑酶作用。

3）美罗培南

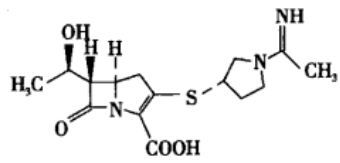
抗菌谱、抗菌活性均与亚胺培南相似，并有抗生素后效应。

4）厄他培南

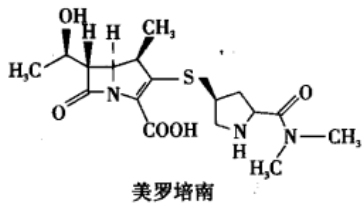
本品与美罗培南相同，对 G^+ 与 G^- 菌、需氧菌、厌氧菌有强力抗菌作用，对β-内酰胺酶稳定。



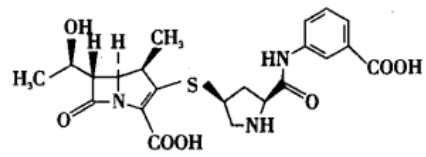
亚胺培南



帕尼培南



美罗培南



厄他培南

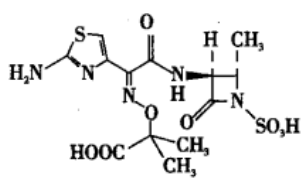
(2) 青霉烯类抗生素

青霉烯类与碳青霉烯类相似,抗菌谱广、抗菌活性强,对β-内酰胺酶有抑制作用,化学性质不如碳青霉烯稳定,且在体内易代谢产生小分子硫化物,有恶臭。鉴于青霉烯类在β-内酰胺类抗生素中是唯一对静止状态细菌也有杀菌作用的一类抗生素,故研究与开发仍在继续。

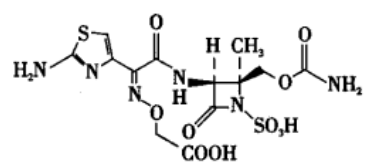
呋罗培南具有很强的抗菌活性,特别对金黄色葡萄球菌,耐青霉素的肺炎球菌,粪链球菌等革兰氏阳性菌与脆弱类杆菌等厌氧菌的抗菌活性明显高于现有头孢菌素,抗革兰氏阴性菌活性与口服头孢菌素相似,对各种β-内酰胺酶稳定。

(3) 单环β-内酰胺类抗生素

氨曲南和卡芦莫南的作用特点为:对 G^- 需氧菌有强大的抗菌作用,抗绿脓杆菌活性优于头孢噻肟和头孢哌酮,略低于头孢他啶;对 G^+ 需氧菌几乎无作用;抗厌氧菌活性微弱;对β-内酰胺酶稳定。



氨曲南



卡芦莫南

2.1.1.4 β-内酰胺酶抑制剂

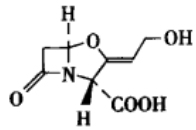
细菌对青霉素类和头孢菌素类产生耐药性的主要原因是β-内酰胺酶的生成,这种酶可作用于所有β-内酰胺酶具有特征性的四元环上,水解β-内酰胺环的酰胺键,生成没有活性的酸性物质。研究耐酶的药物及β-内酰胺酶抑制剂是一个重要的研究方向。1976 年,Brown 从棒状链霉菌的发酵液中分离得到克拉维酸,它具有独特的抑制β-内酰胺酶的作用。克拉维酸的发现,大大促进了β-内酰胺酶抑制剂的发展,不久又发现青霉烷酸衍生物也具有这种酶的抑制作用。从结构上来说,主要的β-内酰胺酶抑制剂可分为两类。

(1) 氧青霉素类

克拉维酸为氧青霉素类,它本身抗菌活性弱,但有独特的抑制β-内酰胺酶的作用,是第一个报道的β-内酰胺酶抑制剂,与β-内酰胺类抗生素联合使用,可起协同作用。

克拉维酸有顺反异构存在,其中,羟甲基与氧处于同侧称为棒酸,处于异侧称为异棒酸,异

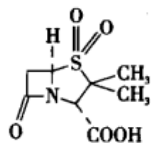
棒酸也有抑制β-内酰胺酶的作用。



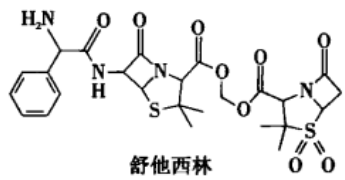
克拉维酸

(2)青霉烷砜类

青霉烷砜类具有青霉烷酸的基本结构,将 S 氧化成砜的结构,得到舒巴坦,它是一种广谱的酶抑制剂,口服吸收差,一般注射给药。舒巴坦的酶抑制活性比克拉维酸稍差,但化学结构要稳定得多。舒他西林是氨苄青霉素与舒巴坦形成的酯,它是一个前药,口服效果好,到达作用部位可分解出氨苄青霉素与舒巴坦,具有抗菌和抑制β-内酰胺酶双重作用。



舒巴坦



舒他西林

2.1.2　四环素类抗生素

2.1.2.1　概述

四环素类抗生素是由放线菌产生的一类广谱抗生素及半合成抗生素,其结构中具有菲烷的基本骨架。本类抗生素在化学结构上,都具有氢化四骈苯环。

四环素类抗生素结构中都含有酸性的酚羟基和烯醇羟基及碱性的二甲胺基,为两性化合物,能溶于碱性或酸性溶液中。在酸性、中性及碱性条件下均不够稳定,其原因有两个方面:一是在酸性中 C_6 上的醇羟基和 C_{5a} 位的氢发生反式消除反应,生成橙黄色脱水物,二是在酸性条件下 C_4 上的二甲氨基易发生差向异构化。在碱性条件下它们也不稳定,C 环易破裂,生成具有内酯结构的异构体而丧失活性。

2.1.2.2　分类

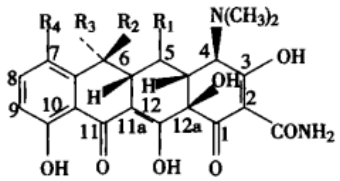
为了提高四环素类抗生素的抗菌效力,降低毒副反应,增强其在酸性、碱性条件下的稳定性,解决它们的耐药问题,或改变其药代动力学性质,人们对天然四环素进行了一系列结构改造工作,开发了一些具有不同特点的半合成四环素类抗生素。

研究发现,将 6 位羟基除去,可增加脂溶性,有利于体内吸收,增强稳定性,代表药物如多西霉素(脱氧土霉素、强力霉素)和甲烯土霉素。多西霉素能产生持久的血药浓度,为第一个一天服用一次的四环素类抗生素。

米诺环素,其分子中 5 位和 6 位无羟基存在,不能形成脱水产物,为一种长效、高效的半合成四环素,在四环素抗生素中抗菌作用最强。

这些半合成四环素类抗生素抗菌活性均高于四环素和土霉素,耐药菌株少,胃肠吸收好,用药量少,不良反应轻,因而有取代天然四环素类的趋势。四环素类药物的化学结构如下所

示。



	R_1	R_2	R_3	R_4
金霉素	H	OH	CH_3	Cl
土霉素	OH	OH	CH_3	H
四环素	H	OH	CH_3	H
多西霉素	OH	H	CH_3	H
米诺环素	H	H	H	$N(CH_3)_2$
甲烯土霉素	OH	$=CH_2$		H

2.1.2.3 性质

➢颜色为金黄色或黄色晶粉,无臭,味苦,干燥条件下固体都比较稳定,但遇日光可变色,易溶于水。

➢两性化合物,其盐酸盐易溶于水,并溶于碱或酸性溶液中。

➢结晶性物质,在水中结晶者,均含有结晶水。

➢具有旋光性。

➢差向异构化性质,在弱酸性(pH = 2.0 ~ 6.0)溶液中会发生差向异构化,形成差向四环素类,并失去抗菌能力。

➢酸性降解,在酸性条件下(pH < 2),特别是在加热情况下,易发生消去反应生成脱水四环素。

➢碱性降解,在碱性溶液中,生成无活性的具有内酯结构的异四环素。

➢遇浓硫酸立即产生各种颜色,可用于区别各种四环素类抗生素。(见表2-2)

➢可与金属离子形成配位化合物,如遇三氯化铁试剂即呈现各种颜色。

表2-2 四环类抗生素的显色反应

名称	盐酸四环素	盐酸金霉素	盐酸土霉素	盐酸多西环素	盐酸美他环素
浓硫酸反应	深紫色	蓝色变为橄榄绿色	朱红色	黄色	橙红色
三氯化铁反应	红棕色	深褐色	橙褐色	褐色	——

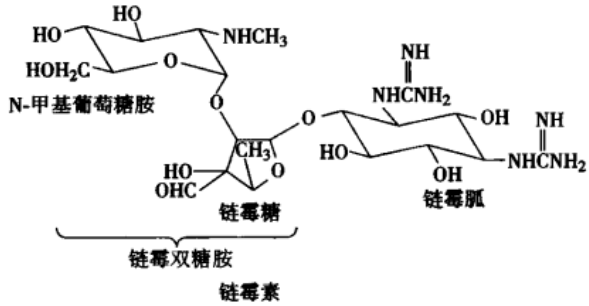
2.1.3 氨基糖苷类抗生素

2.1.3.1 概述

氨基糖苷类抗生素是由链霉菌、小单孢菌和细菌所产生的具有氨基糖苷结构的抗生素。1944年从链丝菌中分离出了第一个氨基糖苷类抗生素——链霉素,它除对革兰氏阳性菌有抑制作用外,对多数革兰氏阴性菌也有良好的效果。后来人们陆续发现了卡那霉素、阿米卡星、庆大霉素、新霉素等10多种天然抗生素,它们对结核杆菌的活性很小,但对革兰氏阴性杆菌有强的抗菌活性,临床得到广泛应用。

氨基糖苷类抗生素的分子结构由两部分组成,即由一个氨基环醇通过苷键形式与氨基糖(单糖或多糖)分子结合而成。如链霉素中链霉胍是氨基环醇部分,链霉双糖胺是氨基糖部分,链霉双糖胺由链霉糖与N-甲基葡萄糖胺组成。

2.1.3.2　链霉素



链霉素具有以下性质。

➢分子中含有碱性基团胍基和甲氨基，可与酸反应生成盐，硫酸链霉素用于临床。

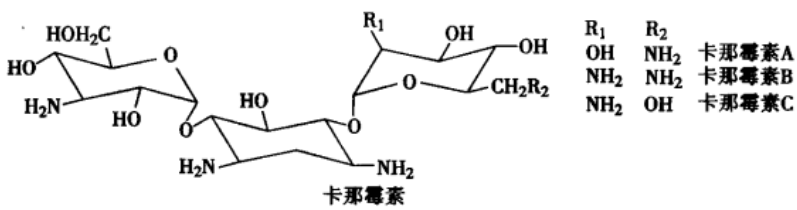
➢在酸性条件下可水解成链霉胍和链霉双糖胺，进一步水解可得到 N-甲基-L-葡萄糖胺；在弱碱性时可水解也可得到链霉胍和链霉双糖胺，但进一步水解，链霉糖部分可重排为麦芽酚。

➢链霉素加氢氧化钠溶液，加热水解生成的麦芽酚，与 Fe^{3+}（硫酸铁铵溶液）反应生成紫红色配合物，这是链霉素的特有反应，可用于鉴别。



➢链霉素加氢氧化钠溶液水解生成的链霉胍，可于 8-羟基喹啉及次溴酸钠反应显橙红色。

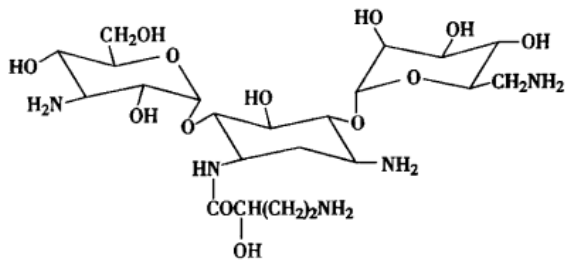
2.1.3.3　卡那霉素



卡那霉素是链霉菌产生的抗生素，是卡那霉素 A、卡那霉素 B、卡那霉素 C 组成的混合物，市售的以卡那霉素 A 为主，含有少量的 B 和 C。卡那霉素化学结构中含有两个氨基糖和一个氨基醇，具有碱性，临床上用其单硫酸盐或硫酸盐，为广谱抗生素，对革兰氏阴性杆菌和阳性菌及结核杆菌有效，细菌易对其产生耐药性。

卡那霉素硫酸盐水溶性较大，遇热稳定，其水溶液在 pH 为 2.0 ~ 11.0 之间，对酸和碱稳定。由于卡那霉素具有碱性，因此不能和青霉素溶解于同一溶剂中使用，否则会导致两药失活。

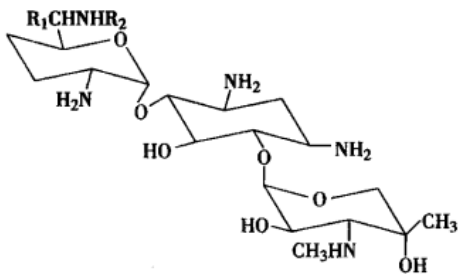
2.1.3.4 阿米卡星



阿米卡星

阿米卡星为半合成氨基糖苷类抗生素，是在卡那霉素的基础上进行结构改造后形成的，主要用于对卡那霉素或庆大霉素耐药的革兰氏阴性杆菌所致的感染。

2.1.3.5 庆大霉素



R_1	R_2	
CH_3	CH_3	庆大霉素C_1
H	H	庆大霉素C_{1a}
CH_3	H	庆大霉素C_2

庆大霉素

庆大霉素是小单孢菌产生的抗生素混合物，包括庆大霉素 C_1、C_{1a}和 C_2，三者抗菌活性和毒性相似。临床上用其硫酸盐。硫酸庆大霉素为白色或类白色结晶性粉末，无臭、有引湿性。在水中易溶，在乙醇、乙醚、丙酮或氯仿中不溶。其4%水溶液的 pH 为 4.0～6.0。

2.1.4 大环内酯类抗生素

2.1.4.1 概述

大环内酯类抗生素是由链霉菌产生的一类弱碱性抗生素，其结构特征为分子中含有一个内酯结构，通常为 12～20 环，通过内酯环上的羟基和去氧氨基糖或6-去氧糖缩合成碱性的苷。

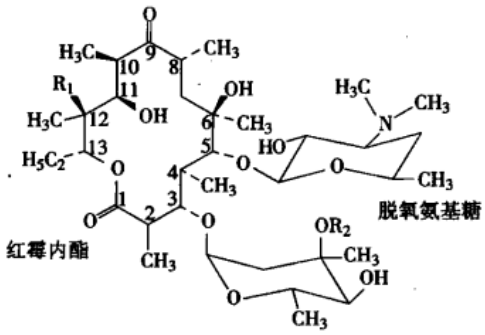
此类抗生素一般均为无色的碱性化合物，易溶于有机溶剂。化学性质不稳定，在酸性条件下易发生苷键的水解，可与酸结合成盐，其盐易溶于水，遇碱则内酯环易发生断裂。

2.1.4.2 分类

此类药物主要有红霉素及其结构改造衍生物、麦迪霉素、螺旋霉素等。

(1)红霉素(erythromycin)

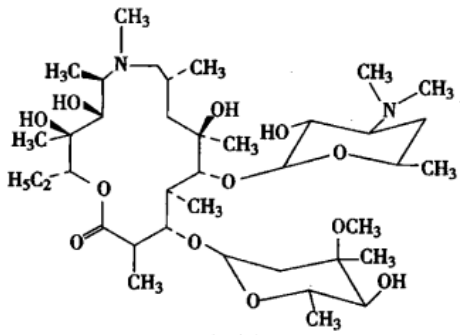
红霉素是由红色链丝菌产生的抗生素，包括红霉素 A、B、C 三种成分。A 为抗菌活性主要成分，B 及 C 抗菌活性弱且毒性大，被视为杂质，中国药典要求作限量检查。



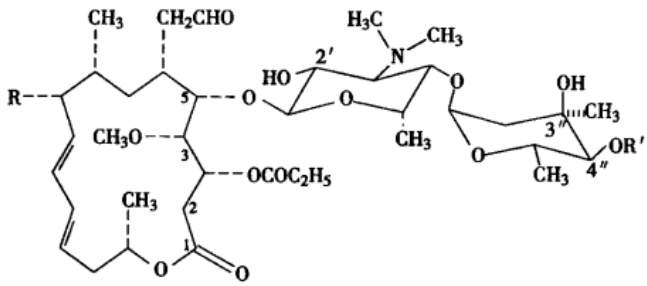
R_1	R_2	
OH	CH_3	红霉素A
H	CH_3	红霉素B
OH	H	红霉素C

红霉素结构中红霉内酯环为 14 元内酯环，在酸性条件下不稳定，易发生分子内的脱水环合反应，失去活性。由于其在酸性条件下不稳定，口服后易被胃酸破坏，生物利用度差，需制成肠溶片剂。制成红霉素琥珀酸乙酯，称为琥乙红霉素，为红霉素的前体药物，无苦味，在胃酸中稳定，可制成口服剂型应用。红霉素在水中极微溶解，制成红霉素乳糖酸盐可供注射用。

对红霉素进行结构改造，一些红霉素的半合成衍生物用于临床，例如罗红霉素（rexithromycin）、克拉霉素（clarithromycin）、阿奇霉素（azithromycin）等。



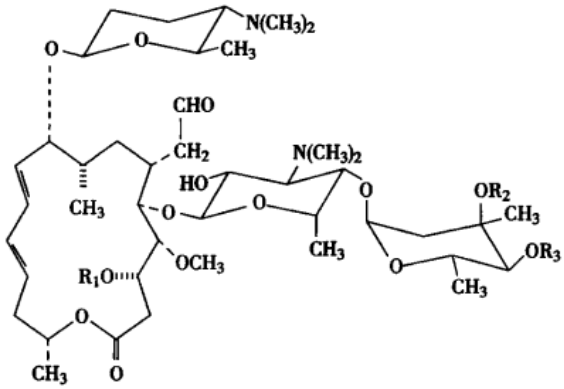
（2）麦迪霉素（midecamycin）



R	R′	
OH	$-COC_2H_5$	麦迪霉素 A_1
OH	$-COCH_2C_2H_5$	麦迪霉素 A_2
=O	$-COC_2H_5$	麦迪霉素 A_3
=O	$-COCH_2C_2H_5$	麦迪霉素 A_4

麦迪霉素是米加链霉菌产生的抗生素，含麦迪霉素 A_1、A_2、A_3、$A_4$4 种成分。麦迪霉素 A_1 为主要成分。抗菌性能与红霉素相似。

(3)螺旋霉素(spiramycin)



R_1	R_2	R_3	
H	H	H	螺旋霉素Ⅰ
$-COCH_3$	H	H	螺旋霉素Ⅱ
$-COC_2H_5$	H	H	螺旋霉素Ⅲ
H	H	$-COCH_3$	乙酰螺旋霉素Ⅰ
$-COCH_3$	H	—COCH	乙酰螺旋霉素Ⅱ
$-COC_2H_5$	$-COCH_3$	$-COCH_3$	乙酰螺旋霉素Ⅲ

螺旋霉素是由螺旋杆菌产生的抗生素,含有螺旋霉素Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ三种成分。进口的螺旋霉素以螺旋霉素Ⅰ为主要成分;国产的螺旋霉素以螺旋霉素Ⅱ、Ⅲ为主要成分。

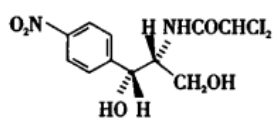
螺旋霉素对酸不稳定,口服吸收不好。乙酰螺旋霉素(acetylspiramycin)为螺旋霉素的前药,对酸稳定,口服吸收比螺旋霉素好,抗菌谱与红霉素类似。

2.1.5 其他抗生素

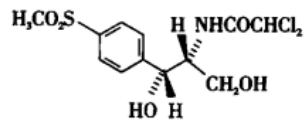
2.1.5.1 氯霉素

白色或微带黄绿色的针状、长片状结晶或结晶性粉末,味苦。在甲醇、乙醇、丙酮或丙二醇中易溶,水中微溶。在无水乙醇中呈右旋性,在醋酸乙酯中呈左旋性。本品性质稳定,能耐热,在干燥状态下可保持抗菌活性5年以上,水溶液可冷藏几个月,煮沸5小时对抗菌活性亦无影响。在中性、弱酸性(pH为4.5~7.5)条件下较稳定,但在强碱性(pH>9)或强酸性(pH<2)溶液中,都可引起水解,水解生成对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇。

氯霉素对革兰氏阴性及阳性细菌都有抑制作用,但对前者的效力强于后者。将氯霉素中的硝基用强吸电子基甲砜基取代后得甲砜霉素,其抗菌谱与氯霉素基本相似,但抗菌作用较强。



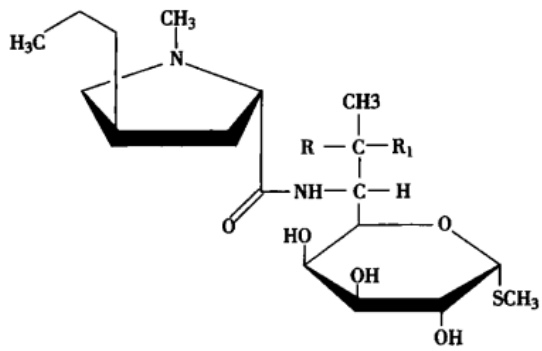
氯霉素



甲砜霉素

2.1.5.2 林可霉素和克林霉素

林可霉素(lincomycin)又名洁霉素,是链霉菌4-1024产生的抗生素。克林霉素(cindamycin)又名氯洁霉素,是对林可霉素结构修饰,得到的半合成衍生物,抗菌作用强于林可霉素。



林可霉素　R=OH　R_1=H

克林霉素　R=H　R_1=Cl

习　题

1. 举例说明耐酸、耐酶和广谱青霉素的结构特点。
2. 简述 β-内酰胺抗生素的分类、结构特征及作用机制。

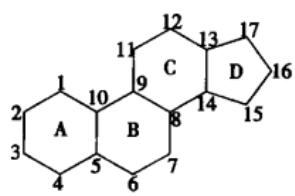
2.2　甾体激素类药物的结构特点与性质

2.2.1　甾体激素的含义

甾体激素是指含有甾体母核结构的激素。甾体激素是维持生命，调节机体物质代谢、细胞发育分化、促进性器官发育、维持生殖的重要的活性物质。当体内甾体激素水平低下或缺乏时，会出现一系列症状，影响生活质量，丧失生殖力，严重的甚至危及生命。甾体激素类药物能用于治疗多种疾病，同时也是计划生育及免疫机制等不可缺少的药物。

2.2.2　甾体激素类药物的结构、命名与分类

甾体激素是一类四环脂烃化合物，天然和人工合成品的甾体激素，均具有环戊烷骈多氢菲母核。其基本骨架如下



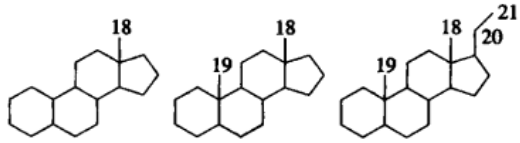
甾体激素的基本结构

其中，5-位氢为 α-取代，A、B 和 C 环为六元环，D 环为五元环，A、B、C、D 环均为全反式稠合。

甾体药物命名时需先选择一适宜的母核，再加环上的取代基。取代基除表明所在的位置外，常常需要添加上立体状况。如 α-表示取代基在甾环平面下方，用虚线表示；而 β-表示取代基在平面之上，用实线表示。文献中还常用 Δ 表示换上的键，如 Δ^3代表甾环 3，4 位的双键。

甾体激素按化学结构可分为雌甾烷类、雄甾烷类及孕甾烷类化合物。甾烷结构中有 C-18 甲基的为雌甾烷;具有 C-18、C-19 甲基的为雄甾烷;具有 C-18、C-19 甲基和 C-20、C-21 乙基的为孕甾烷。

甾体激素按其药理作用,可分为雌激素类、雄激素类、孕激素类和肾上腺皮质激素类。

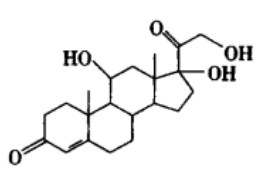


雌甾烷　　雄甾烷　　孕甾烷

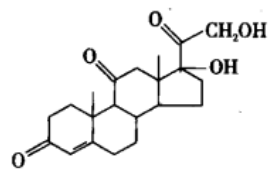
2.2.3 肾上腺皮质激素

肾上腺皮质激素是肾上腺皮质所分泌的激素的总称,属孕甾烷类化合物,其结构特征为具有 4-烯-3-酮,C-17 位有羟甲基酮基。

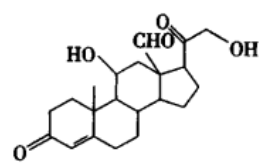
肾上腺皮质激素按作用分类可分为盐皮质激素(如皮质酮、11-脱氢皮质酮)和糖皮质激素(如氢化可的松、地塞米松)。临床常用的皮脂激素是指糖皮质激素。



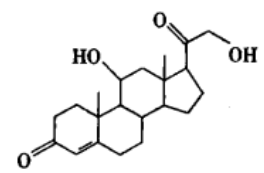
氢化可的松



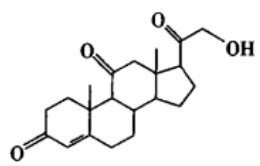
可的松



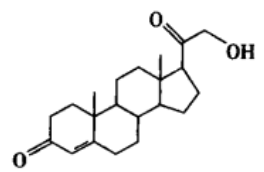
醛固酮



皮质酮



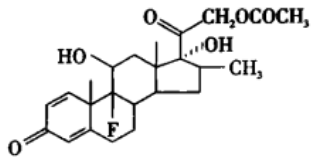
11-脱氢皮质酮



脱氢皮质酮

氢化可的松化学名为 11β,17α,21-三羟基孕甾-4-烯-3,20-二酮。

本品为白色或几乎白色的结晶性粉末,无臭。易溶于氯仿,略溶于丙酮和二氧六环,微溶于乙醇,不溶于水。本品遇光易变质。



醋酸地塞米松

醋酸地塞米松化学名为 16α-甲基-11β,17α,21-三羟基-9α-氟孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮-21-醋酸酯。

本品为白色或类白色结晶或结晶性粉末,无臭,味微苦。在丙酮中易溶,在甲醇或无水乙醇中溶解,略溶于乙醇或氯仿,不溶于水。$[\alpha]_D^{25}$ +82° ~ +85°(二氧六环)。

本品与氢氧化钠醇溶液共热,冷却,加硫酸煮沸,即产生乙酸乙酯的香味。

本品少量与 0.01 mol/L 氢氧化钠溶液在氧瓶中燃烧后,有氟化钠生成,可与茜素锆酸试液及亚硝酸铈试液显蓝色。这是氟化物的专一反应。

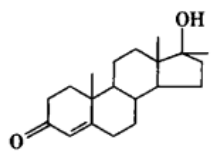
分子中还原性的醇羟基可还原碱性酒石酸铜,生成红色氧化亚铜沉淀。

2.2.4　雄性激素及蛋白同化激素

2.2.4.1　雄性激素

天然雄激素主要是睾丸间质细胞分泌的睾酮(睾丸素)及一些衍生物,它们均属于雄甾烷的衍生物,具有 4-烯-3-酮结构,$C_{17}\beta$ 位有羟基或羟基与酸形成的酯。

代表性的药物有甲睾酮、丙酸睾酮和苯乙酸睾酮。



甲睾酮

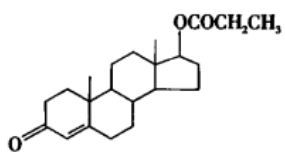
甲睾酮化学名为 17α-甲基-17β-羟基雄甾-4-烯-3-酮。

本品为白色或类白色结晶性粉末,无臭,无味,微有吸湿性,遇光易变质。易溶于乙醇、丙酮和氯仿,溶于乙酸乙酯,略溶于乙醚,不溶于水,m. p. 163 ~ 167 ℃,$[\alpha]_D^{25}$ +79° ~ +85°(c = 1,乙醇)。

本品与硫酸乙醇溶液呈黄色并带有黄绿色荧光。

本品与硫酸铁胺溶液生成橘红色,渐变为樱红色。

本品用醋酸吡啶酰化得乙酰化物,m. p. 176 ℃左右。



丙酸睾酮

丙酸睾酮化学名 17β-羟基雄甾-4-烯-3-酮丙酸酯,又称为丙酸睾丸素。

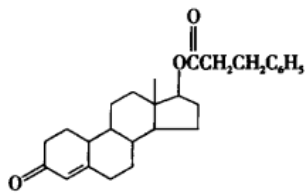
本品为白色结晶或类白色结晶性粉末，无臭；极易溶于氯仿，易溶于乙醇、乙醚，溶于乙酸乙酯，微溶于植物油，不溶于水。$[\alpha]_D^{25}$ +84° ~ +90°（1%乙醇液）。

本品与盐酸羟胺及冰醋酸作用，C_{17}位的酯首先水解，C_3位羰基再与羟胺缩合，生成睾丸素，在稀醇中重结晶，m. p. 222 ℃。

2.2.4.2 蛋白同化激素

对雄性激素的化学结构进行适当修饰，可得到一些雄性活性很小、蛋白同化作用增强的化合物。这类化合物被称为蛋白同化激素。

常用的蛋白同化激素有苯丙酸诺龙、羟甲烯龙、去氢甲睾酮等。



苯丙酸诺龙

苯丙酸诺龙化学名为17β-羟基-雌甾-4-烯-3-酮苯丙酸酯。又名苯丙酸去甲睾酮。

本品为白色或类白色结晶性粉末，有特殊臭味；溶于乙醇，略溶于植物油，几乎不溶于水。m. p. 93 ~ 99 ℃。$[\alpha]_D^{25}$ +48° ~ +51°（1%二氧六环溶液）。

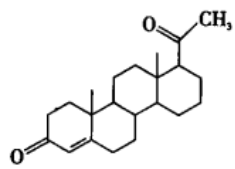
本品的甲醇溶液与盐酸氨基脲缩合，生成缩胺脲衍生物，m. p. 182 ℃，熔融时同时分解。

2.2.5 孕激素及抗孕激素

2.2.5.1 孕酮类孕激素

孕激素是雌性动物卵泡排卵后形成的黄体分泌的激素，又称黄体激素。孕激素类药物属于孕甾烷的衍生物，其特征结构为具有4-烯-3-酮结构，17位有甲酮基。

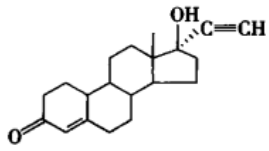
最重要的天然孕激素是黄体酮，但由于其口服易代谢失效，仅能注射给药，应用受到限制。目前应用于临床的口服孕激素主要有睾酮类（如炔诺酮）和孕酮类（如醋酸甲地孕酮）。



黄体酮

黄体酮化学名为孕甾-4-烯-3,20-二酮，又名孕酮。

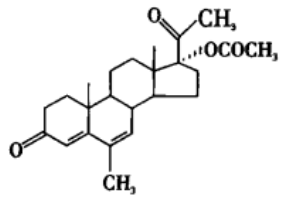
本品为白色或类白色结晶性粉末，有两种晶型，棱柱状α-型晶体，m. p. 127 ~ 131 ℃；针状的β-型晶体，m. p. 121 ℃，两种晶型可互相转化。溶于氯仿、乙醇、丙酮、二氧六环，微溶于植物油，不溶于水。$[\alpha]_D^{20}$ +172° ~ +182°（c = 2，二氧六环）。



炔诺酮

炔诺酮化学名为 17β-羟基-19-去甲-17α-孕甾-4-烯-20-炔-3-酮。

本品为白色或类白色结晶性粉末，溶于氯仿，略溶于丙酮，不溶于水 m. p. 202 ~ 208 ℃，$[\alpha]_D^{25}$ −22° ~ −28°（c = 1，氯仿）。



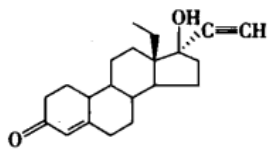
醋酸甲地孕酮

醋酸甲地孕酮化学名为 6α-甲基-17α-羟基孕甾-4-烯-3，20-二酮醋酸酯。

本品为白色或类白色结晶性粉末。易微溶于氯仿，溶于丙酮，略溶于乙醇，微溶于乙醚，不溶于水。m. p. 214 ~ 216 ℃，$[\alpha]_D^{24}$ +5°（氯仿）。

2.2.5.2　甾体避孕药

甾体避孕药主要成分是雌激素、孕激素或两者的混合物。代表药物是左炔诺孕酮。

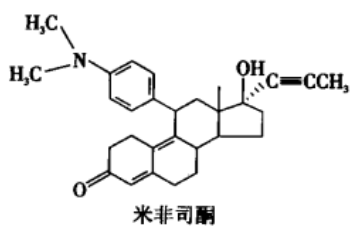


左炔诺孕酮

左炔诺孕酮化学名为 D-(-)-17α-乙炔基-17β-羟基-18-甲基雌甾-4-烯-3-酮。

本品为白色或类白色结晶性粉末，溶于氯仿，微溶于甲醇，不溶于水。m. p. 204 ~ 212 ℃（外消旋体），熔程在 5 ℃以下。光学活性体（C-13 位乙基为 β 构型）m. p. 233 ~ 239 ℃，$[\alpha]_D^{25}$ −38°（氯仿）。

2.2.5.3　抗孕激素



米非司酮

米非司酮化学名为 11β-(4-二甲氨基苯基)-17β-羟基-17-(1-丙炔基)-雌甾-4，9-二烯-3-酮。

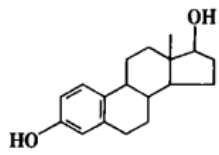
本品为白色或类白色结晶性粉末，易溶于二氯甲烷、甲醇，溶于乙醇、乙酸乙酯，几乎不溶于水。

2.2.6 雌激素

2.2.6.1 甾体雌激素

雌激素是雌性动物卵泡中分泌的激素。从结构上看，属于雌甾烷衍生物。其结构特征为：A 环为苯环，C-3 位有羟基或羟基与酸形成的酯，C-17β 位有酮基、羟基或羟基与酸形成的酯。

天然的雌激素有雌二醇、雌三醇、雌酚酮，其中活性最强的是雌二醇。



雌二醇

雌二醇化学名为雌甾-1，3，5(10)-三烯-3，17β 二醇。

本品为白色或乳白色结晶性粉末，有引湿性、无臭无味，几乎不溶于水，略溶于乙醇，溶于丙酮、氯仿、乙醚。碱性溶液，在植物油中也可部分溶解。m. p. 175 ~ 180 ℃，$[\alpha]_D$ +75° ~ +82°(1% 二氧六环溶液)。

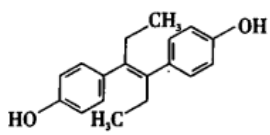
本品与硫酸作用显黄绿色荧光，加三氯化铁呈草绿色，再加水稀释，则变为红色。

本品的氢氧化钠溶液与苯甲酰氯反应生成苯甲酸酯，m. p. 190 ~ 196 ℃。

2.2.6.2 非甾体雌激素及雌激素受体抗结剂

(1)非甾体雌激素

雌二醇及衍生物不够稳定或制备复杂，需寻找其合成代用品。己烯雌酚因其反式异构体的立体构型与雌酚酮的立体结构很相似，是典型的合成代用品。



己烯雌酚

己烯雌酚化学名为(E)-4，4′-(1，2-二乙基-1，2-亚乙烯基)双苯酚。

本品为白色结晶性粉末，溶于乙醇、乙醚或脂肪油，微溶于氯仿，几乎不溶于水，溶于稀氢氧化钠溶液。m. p. 169 ~ 172 ℃(顺式 79 ℃)。

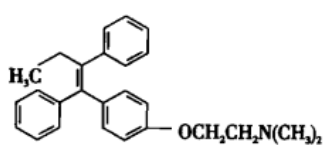
本品与硫酸作用显橙黄色，加水稀释后颜色消失。

本品的稀乙醇溶液，加三氯化铁溶液，生成绿色配合物，缓缓变成黄色。

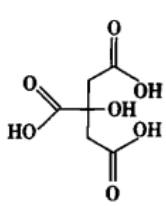
本品与酸酐、无水吡啶一起加热，生成二乙酰己烯雌酚沉淀，m. p. 121 ~ 124 ℃。

本品在空气中易氧化变质，应避光、密闭贮存。

(2)雌激素受体抗结剂



枸橼酸他莫昔芬

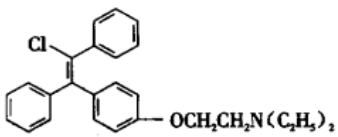


枸橼酸他莫昔芬化学名为(Z)-N,N-二甲基-2-[4-(1,2-二苯基-1-丁烯基)苯氧基]乙胺枸橼酸盐。

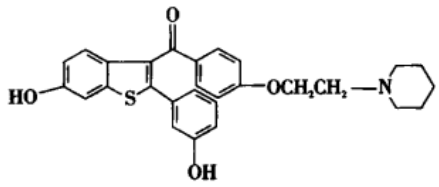
本品为白色结晶性粉末,无臭。微溶于水,溶于乙醇、甲醇及丙酮,有一定引湿性,m. p. 140 ~ 142 ℃。

本品对光敏感,可发生分解反应。

其他抗雌激素药物还有氯米芬、雷洛昔芬等。



氯米芬



雷洛昔芬

习　题

1. 请简述甾体激素类药物的结构特点与分类。

2. 孕激素的代表性药物及其各自的物理化学性能都有哪些?

2.3　麻醉类药物的结构特点与性质

麻醉药(anesthetics agents)是通过作用于神经系统使其受到抑制,使痛觉消失,从而起到麻醉作用的药物。麻醉药分为全身麻醉药(general anesthetics)和局部麻醉药(local anesthetics)。

全身麻醉药作用于中枢神经系统,使其受到可逆性抑制,从而使意识、感觉特别是痛觉消失和骨骼肌松弛,局部麻醉药则作用于神经末梢或神经干周围,可逆性地阻断感觉神经冲动的产生和传导,在意识清醒条件下使局部痛觉等暂时消失,便于进行外科手术。

2.3.1　局部麻醉药的定义

局部麻醉药(local anesthetics)简称局麻药,是指在身体局部范围内能暂时、完全地和可逆地阻断神经传导,即在意识未消失情况下使身体的某一部分失去感觉,以便进行外科手术的药物。

局部麻醉药普遍用于口腔科、眼科、妇科和外科小手术等以暂时解除疼痛。

2.3.1.1　局部麻醉药的结构与分类

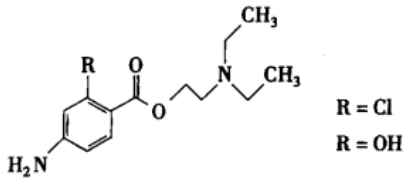
普鲁卡因的发现,使人们认识到对氨基苯甲酸酯结构在局部麻醉药物中的重要作用,开始了对对氨基苯甲酸酯结构的研究,并发展了酰胺类、氨基酮类和氨基醚类等结构的其他局部麻醉药物。

(1)芳酸酯类(aromatic acid esters)

普鲁卡因的结构中含有酯基,在体内易于水解,因此局部麻醉作用不够强,也不够稳定。

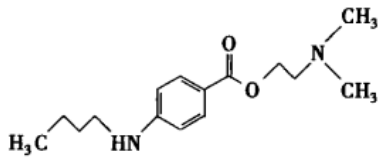
为了克服上述缺点，科学家们研究了一系列普鲁卡因类似物。

➤普鲁卡因的苯环上引入取代基(R)，增加空间位阻作用而使酯基水解速率减慢，从而增强局麻作用，如氯普鲁卡因、羟普鲁卡因等，其麻醉作用均比普鲁卡因强，作用时间延长，临床上主要用于浸润麻醉。

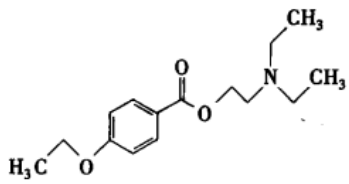


氯普鲁卡因和羟普鲁卡因

➤苯环的对位氨基 NH_2 被烷基取代后，局麻作用增强，但毒性也随之增加。如丁卡因，局麻作用比普鲁卡因强 10 倍，且穿透力较强，临床用于浸润麻醉和眼角膜的表面麻醉。对位氨基以烷氧基取代时，其局麻作用与氨基化合物相似，如对乙氧卡因。

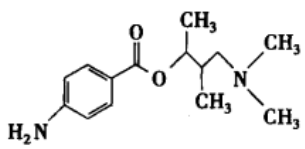


丁卡因

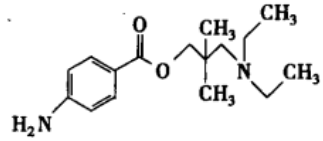


对乙氧卡因

➤侧链碳链改变，可使麻醉作用时间延长，稳定性增加，如徒托卡因、二甲卡因，通过在侧链上引入甲基增加空间位阻作用，使酯基不易水解，从而延长局麻作用时间。

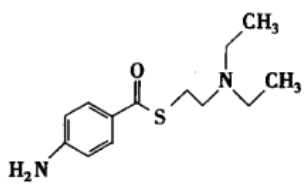


徒托卡因



二甲卡因

➤羧酸酯中，以其电子等排体-S-代替-O-，则脂溶性增大，显效迅速，硫卡因的局麻作用较普鲁卡因强，毒性增大，可用于浸润麻醉及表面麻醉，但由于毒性较大，已停用。



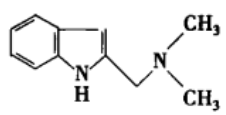
硫卡因

(2)酰胺类(amides)

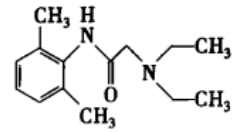
在氨基甲酸酯类局麻药中，一个芳香酸通过酯键与氨基醇侧链相连接。若用酰胺键来代替酯键，并将氨基和羰基的位置互换，使氮原子连接在芳环上，羰基为侧链一部分，就构成了酰

胺类局部麻醉药的基本结构。

具有麻醉作用的天然生物碱 isogramine 的发现，导致了酰胺类局麻药利多卡因的合成，利多卡因可看作为 isogramine 的开链类似物或生物电子等排类似物。利多卡因的局麻作用比普鲁卡因更强，作用时间延长 1 倍，穿透性、扩散性强，为临床常用的局麻药，主要用于阻滞麻醉及硬膜外麻醉。由于对室性心律失常疗效较好，也被用作抗心律常用药。

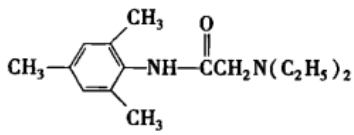


天然生物碱 isogramine

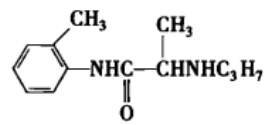


利多卡因

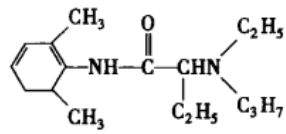
后来合成了三甲卡因和丙胺卡因。丙胺卡因结构中酰氨基的邻位仅有一个甲基，使得酰氨基更易水解，其麻醉强度、持续时间和毒副作用均比利多卡因低，用于浸润麻醉、表面麻醉及硬膜外麻醉。甲哌卡因，又名卡波卡因，结构中氮原子上取代基 R 为甲基，pK_a 为 7.6，作用迅速，可持续 60 min，且具有穿透力强，毒副作用小，不扩张血管等特点。适用于腹部、四肢及会阴部手术。布比卡因，结构中氮原子上的取代基 R 为丁基 pK_a 为 8.1，酯溶性高，作用持续时间比甲哌卡团长，为 175 min，其局麻作用强于利多卡因（约 4 倍），具有强效、长效和安全的特点，是临床上最常用的局麻药之一。依替卡因与肾上腺素合用，可维持 5 ~ 16 h，其局麻作用与布比卡因相似，作用时间更长。主要用于硬膜外麻醉。罗哌卡因是 1996 年上市的酰胺类局麻药，作用持续时长，具有麻醉和止痛作用。化学结构与布比卡因类似，二者的 pK_a 相同均为 8.1。但罗哌卡因具有较低的脂溶性（脂水分配系数分别为 115 和 346），体外研究表明罗哌卡因对心脏的毒性比布比卡因小，安全性高。布比卡因以其外消旋体供药用，罗哌卡因是第一个以纯的 S-对映体供药用的麻醉药。



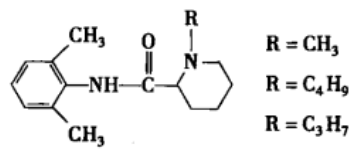
三甲卡因



丙胺卡因

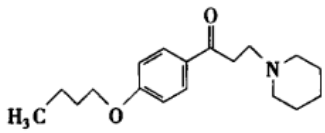


依替卡因

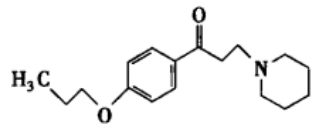


（3）氨基酮类（amino ketones）

以电子等排体—CH_2—代替酯基中的—O—形成同类化合物，不少氨基同类化合物具有局麻作用，在临床上应用的如达克罗宁和法立卡因，其麻醉作用和穿透力强，作用快而持久，用作表面麻醉。



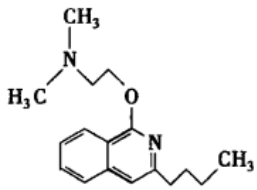
达克罗宁



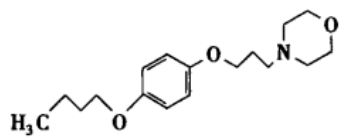
法立卡因

(4)氨基醚类(amino ethers)

用醚键代替麻药化学结构中的酯或酰胺基,由于醚键较酯基或酰胺基稳定,可产生强而持久的麻醉作用,如奎尼卡因和普莫卡因,前者的表面麻醉作用比可卡因强约1 000倍,而毒性仅为可卡因的2倍。



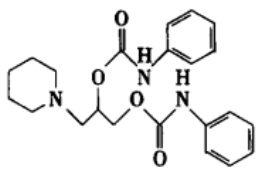
奎尼卡因



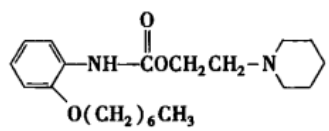
普莫卡因

(5)氨基甲酸酯类(amino carbamates)

具有氨基甲酸酯结构的局麻药有地哌冬以及庚卡因,均具有很强的局部麻醉作用。

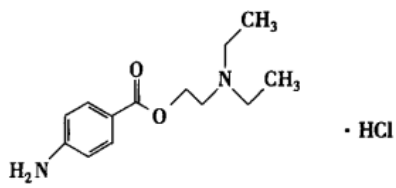


地哌冬



庚卡因

局部麻醉药代表性药物盐酸普鲁卡因和盐酸利多卡因的物理化学性质如下。



盐酸普鲁卡因

盐酸普鲁卡因又名盐酸奴佛卡因,化学名为4-氨基苯甲酸-2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐。

本品为白色结晶或结晶性粉末,无臭,味微苦,随后有麻痹感。m. p. 154 ~ 157 ℃。易溶于水,略溶于乙醇,微溶于氯仿,几乎不溶于乙醚,2%水溶液的pH为5 ~ 5.6,水溶液用强氧化钠或碳酸钠碱化,可得普鲁卡因,其pK_a为8.8,m. p. 57 ~ 59 ℃。本品在空气中稳定,但对光线敏感,宜避光贮存。

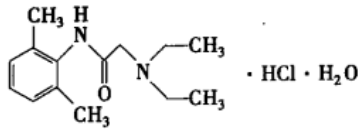
盐酸普鲁卡因分子中酯基的水解,不仅是引起药物不稳定的因素,也是药物在体内代谢的主要过程。其水解速率受温度和pH的影响较大,在pH为3 ~ 3.5时最稳定,在碱性、中性及强酸性下均易水解,在pH相同时,温度升高,水解速率增大。

本品结构中含芳伯氨基,易被氧化变色,当pH增大或温度升高均可加速氧化,紫外线、氧、重金属离子等均可加速本品的分解变色,故生产中常加入焦亚硫酸钠(保险粉)作为抗氧剂。

普鲁卡因显芳香伯胺特征反应。在稀盐酸中与亚硝酸钠生成重氮盐,加碱性β-萘酚试

液，生成猩红色偶氮化合物沉淀，可作为鉴别。

盐酸普鲁卡因具有良好的局部麻醉作用，毒性低，无成瘾性，是国内外临床广泛应用的基本药物之一。临床主要用于浸润麻醉、传导麻醉及封闭疗法等。



盐酸利多卡因

盐酸利多卡因又名塞罗卡因，化学名为 N-(2,6-二甲基苯基)-2-(二乙胺基)乙酰胺盐酸盐一水合物。

本品为白色结晶性粉末，无臭，味苦，继有麻木感。m.p. 75～79 ℃，无水物 m.p. 127～129 ℃。易溶于水和乙醇，可溶于氯仿，不溶于乙醚。pK_a为7.8，0.5%水溶液的pH为4.0～5.5。本品在常温空气中比较稳定。

盐酸利多卡因为芳香胺的酰胺化合物，酰胺键比酯键稳定，另一方面由于利多卡因的酰胺基的邻位有两个甲基，空间位阻较大，使利多卡因在酸性或碱性溶液中均不易发生水解，体内酶解速率也比较慢。这也是利多卡因较普鲁卡因作用强，维持时间长，毒性大的原因之一。

本品含叔胺结构，与苦味酸试液生成利多卡因苦味酸盐沉淀，m.p. 228～232℃，熔融时分解。

本品可与一些金属离子生成有色配合物，如与氯化钴试液生成蓝绿色沉淀；与硫酸铜试液反应显蓝紫色，加氯仿振摇后，氯仿层显黄色。

本品麻醉作用较强，为普鲁卡因的2～9倍，穿透力强，起效快，维持时间长，用于各种麻醉。利多卡因还具有抗心律失常作用，尤其对室性心律失常疗效较好。

2.3.1.2　局部麻醉药的构效关系

局麻药的作用强弱、作用时间的长短是由局麻药的化学结构所决定的。具体地说，决定于局麻药的电离度、脂水分配系数以及对受体的相互作用等。

局麻药的化学结构类型较多，有酯、酰胺、酮、醚及氨基甲酸酯等类型，其结构特异性较低，很难用一种通式表示其基本结构。但从绝大多数局部麻醉药的结构可以概括出此类药物的基本骨架由三部分构成：即亲脂性部分(Ⅰ)、中间连接链(Ⅱ，Ⅲ)和亲水性部分(Ⅳ)。

(1)亲脂性部分(1)

这部分是局部麻醉药的必需部位，它可以是芳环或芳杂环，但以苯环的作用较强。苯环上引入供电子基团(如氨基、羟基、烷氧基等)将增强局麻作用；而引入吸电子基则导致局麻作用减弱。其原因主要是由于作为供电子基团的氨基，可与苯环酯羰基形成共轭体系，当该取代基处于羰基的对位时，共轭作用较强，因此局麻作用也比邻位、间位取代的要好。氨基芳酸酯类的苯环上若存在其他取代基如氯、羟基，烷氧基时，可以因增加位阻效应而延缓酯基水解，增强活性、延长作用时间。若氨基被烷基取代，可以进一步增强活性，但同时也增加了毒性，如丁卡因。当苯环对位以烷氧基取代时，局麻作用随烷基相对分子质量的增大而增大。(Ⅰ)与(Ⅱ)结构片断之间如引入—CH2—、—O—等基团时，则破坏了共轭体系，导致局部麻醉作用消失。

(2)中间连接链(Ⅱ，Ⅲ)

这部分由羰基部分与烷基部分共同组成。羰基部分与麻醉药作用持效时间及作用强度有关。当羰基部分为酮、酰胺、硫代酯或酯时，其作用持续时间为：酮＞酰胺＞硫代酯＞酯，即随

着易被酯酶水解、稳定性的降低而作用时间变短。其麻醉作用强度为:硫代酯 > 酯 > 酮 > 酰胺,如硫卡因的局麻作用比普鲁卡因强 2 倍,而普鲁卡因胺的局麻作用仅为普鲁卡因的 1/100。烷基部分碳原子数以 2 ~ 3 为好,即—CH_2—CH_2—或—$CH_2CH_2CH_2$—,当烷基部分为—$CH_2CH_2CH_2$—时,局麻作用最强。当酯键的 α-碳原子上有烷基取代,由于位阻,使酯键较难水解,局麻作用增强,但毒性也增大。

(3)亲水性部分(Ⅳ)

这部分大多数为叔胺,易形成可溶性的盐类。仲胺的刺激性较大,季胺由于表现为箭毒样作用而不再使用。氮原子上的取代基以碳原子总和为 3 ~ 5 时作用最强,但 3 个碳原子以上时刺激性增大,氨基部分也可为脂环胺,其中以哌啶的作用最强。

局麻药的脂水分配系数与药物在体内的转运和分布有关。药物的亲水性有利于在体内穿透细胞和组织液,迅速转运与分布。药物的脂溶性有助于通过各种生物膜,到达疏水性的神经纤维。脂溶性太大,又易通过血脑屏障,产生不必要的全身作用。

一般来说,具有较高的脂溶性,较低的 pK_a 值的局麻药通常具有较快的麻醉作用和较低的毒性。

2.3.2 全身麻醉药的分类及特点

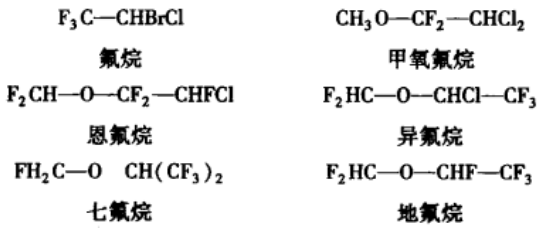
全身麻醉药(general anesthetics)根据给药途径不同,可分为吸入麻醉药(inhalation anesthetics)和静脉麻醉药(intravenous anesthetics)。

2.3.2.1 吸入性麻醉药

吸入性麻醉药,又称为挥发性麻醉药(volatile anesthetics),当药物与一定比例的空气或氧气混合后,由呼吸进入肺泡,扩散进入血液,借分子的弥散作用分布至神经组织,发挥麻醉作用。吸入麻醉药通常是一类化学性质不活泼的气体或易挥发的液体,其化学结构类型有脂肪烃类、卤烃类、醚类及无机化合物等。

最早应用于外科手术的全身麻醉药有氧化亚氮(nitrous oxide)、麻醉乙醚(anesthetic ether)和氯仿(chloroform)。氧化亚氮是唯一的一个气态吸入性麻醉药,具有良好的镇痛作用及毒性低等优点,但是麻醉作用较弱,因此常与其他全麻药配合使用,可减少其他全麻药用量。氯仿因毒性大,已被淘汰。乙醚具有麻醉期清楚、易于控制并有良好的镇痛及肌肉松弛作用,但是由于易燃、易爆,气味难闻,刺激呼吸道使腺体分泌增加,易发生意外事故等缺点,现已少用。

在烃类及醚类分子中引入卤原子可降低易燃性,增强麻醉作用,但却使毒性增大,后来发现引入氟原子,毒性比引入其他卤原子小,从而相继发现了有应用价值的氟烷(halothane, fluothane)和甲氧氟烷(methoxyflurane),恩氟烷(enflurane)、异氟烷(isoflurane)、七氟烷(sevoflurane)和地氟烷(desflurane)等。



氟烷性质稳定、不易燃爆。麻醉效价强度高,诱导期较短而平稳,停药后苏醒快。因镇痛

作用较弱，肌松作用差，一般需加用阿片类镇痛药或肌松药。本药能敏化心肌对 adrenaline 的反应，可诱发心律失常。反复应用可致中毒性肝炎，松弛子宫平滑肌可致产后出血。

甲氧氟烷的麻醉、镇痛及肌肉松弛作用都比氟烷强，对呼吸道黏膜无刺激性，浅麻醉时安全性较大，但诱导期较长（约 20 min），苏醒较慢，由于对肾的毒性大，临床应用受到限制。

恩氟烷为新型高效的吸入麻醉药，麻醉作用较强，起效快，对呼吸道黏膜无刺激性，肌肉松弛作用亦较强，使用剂量小，为临床常用的较优良的吸入麻醉药。异氟烷为恩氟烷的同分异构体，作用与恩氟烷相似，诱导麻醉及苏醒均较快，临床较常用。

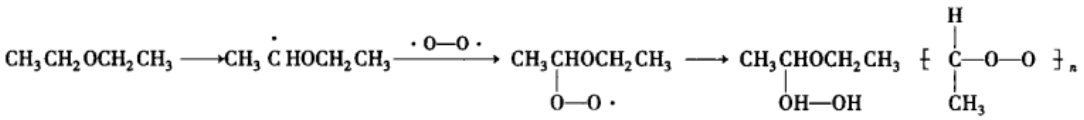
地氟烷麻醉效价低于上述药物，但诱导期极短而苏醒快（停药后 5 min 可苏醒）。因麻醉诱导期浓度高，对呼吸道刺激过大，可引起咳嗽和喉头痉挛等。适合于成人和儿童的麻醉维持，也可用于成人诱导麻醉。

七氟烷麻醉效价强度高于地氟烷，诱导期短而平稳，病人苏醒快，麻醉深度易于控制。无明显呼吸道刺激，对心脏功能影响小。广泛用于成人和儿童的诱导麻醉和维持麻醉，对严重缺血性心脏病而进行高危心脏手术者尤为适合。

（1）麻醉乙醚

麻醉乙醚分子式为 $CH_3CH_2OCH_2CH_3$，可由乙醇与硫酸反应制备，为无色澄明易流动的液体，有特臭，味烧灼微甜，极易挥发和燃烧。其蒸气比空气重（2.65 倍）挥散在空气中时沉向地面，蒸气与空气混合后即使离火源数尺，亦可发生爆炸。因此，在处理和使用乙醚时.要特别注意防止挥散，严格隔绝火源。

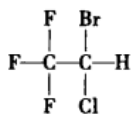
本品的化学性质较稳定，但在日光、空气等作用下发生自动氧化，生成二羟乙基过氧化物和过氧化多聚物等。



过氧化物不易挥发，遇热可爆炸，在蒸馏乙醚时残留瓶底，故切勿将乙醚蒸干，以免爆炸。过氧化物对呼吸道黏膜有刺激作用，能引起肺水肿，肺炎等，严重时导致死亡。因此，含过氧化物的乙醚不能供药用，所以药典规定要检查过氧化物、酸度、醛类等杂质。为了增加麻醉乙醚的稳定性，可加入稳定剂，如没食子酸丙酯或氢酪、乙醇或铁、锌、钢屑等，贮存时应遮光，尽量装满严封或密封避火，放冷暗处保存。

本品为吸入麻醉药，作用较强，毒性较小，对骨筋肌松弛较完全。其缺点是对呼吸道刺激性较大，诱导时间长和易燃易爆，现已少用。

（2）氟烷



氟烷

氟烷化学名为 2-溴-2-氯-1，1，1-三氟乙烷。

本品为无色、易流动的重质液体，臭似氯仿，味甜，不易燃也不易爆。

本品遇光、热和湿空气能缓缓分解，通常加 0.01% 麝香草酚作稳定剂，应置冷暗处密封保存。

本品经氧瓶燃烧法进行有机破坏后，用 NaOH 溶液吸收，加茜素氟蓝溶液和 pH 为 4.3 的醋酸－醋酸钠缓冲液，再加硝酸亚铈试液，即形成蓝紫色螯合物。检出限为 0.2 μg/g，可用于鉴别和定量测定。

本品不溶于硫酸，当加入等体积硫酸后，因其比重大于硫酸，则本品沉于底部，分成两层（可与甲氧氟烷相区别）。

本品用于全身麻醉及诱导麻醉，强度比乙醚大 2～4 倍，对黏膜无刺激性，但可引起肝、肾损害及心律失常，可透过胎盘，孕妇慎用。

(3)恩氟烷

$$F_2HC—O—CF_2—CHFCl$$

恩氟烷

恩氟烷又名安氟醚，化学名为 2-氯-1,1,2-三氟乙基二氟甲醚。

本品为无色澄明液体，不易燃、不易爆，易溶于水。

本品性质稳定，与紫外线、强碱或钠石灰作用均不分解。经有机破坏后可显氟离子的特殊反应。

本品大部分在肺中以气体的形式呼出，约 10% 在肝脏代谢，主要产物为氟代羧酸和氟化物。氟化物具有潜在的肾脏毒性。

本品麻醉作用较强，起效快，肌肉松弛作用良好，无黏膜刺激作用，毒副作用较小，一般用于全身麻醉，是目前国内应用较为广泛的一种吸入麻醉药。

(4)异氟烷

$$F_2HC—O—CHCl—CH_3$$

异氟烷

异氟烷化学名为 1-氯-2,2,2-三氟乙基二氟甲醚，又名异氟醚。

本品性质稳定，在阳光、紫外线下，或遇强碱、钠石灰不分解，经有机破坏后可显氟离子的特殊反应。

本品麻醉作用较强，毒性很小，对心血管功能稳定，可安全地用于各种年龄，尤其是危重病人的全麻，肌肉松弛良好。易于控制与调节麻醉深度。全麻诱导和麻醉恢复迅速，不引起惊厥，为目前颇受欢迎和广泛使用的麻醉药。

2.3.2.2 静脉麻醉药

静脉麻醉药（intravenous anesthetics）又称非吸入性全身麻醉药（non-inhalation anesthetics），这类麻醉药直接由静脉给药，其麻醉作用迅速，对呼吸道无刺激作用，不良反应少，使用方便，目前在临床上占有重要地位。

巴比妥类药物中，超短时作用的硫喷妥钠（thiopental sodium）为常用的静脉麻醉药，其他还有硫戊比妥钠（thiamylal sodium）、海索比妥钠（hexobarbital sodium）和美索比妥钠（methohexital sodium）等（见表 2-3）。硫代巴比妥类由于脂溶性较大，极易通过血脑屏障到达脑组织，很快产生麻醉作用，吸收分布迅速，故麻醉作用时间短，一般仅能维持数分钟。在临床上主要用于诱导麻醉、基础麻醉及复合麻醉。

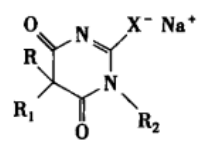
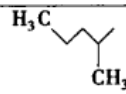
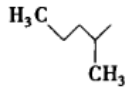
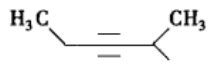


表 2-3　超短时作用的巴比妥类药物

	R	R_1	R_2	X
硫喷妥钠			H	S
硫戊比妥钠			H	S
海索比妥钠	CH_3		CH_3	O
美索比妥钠			CH_3	O

苯二氮类具有镇静、抗焦虑、抗惊厥和肌肉松弛作用，大剂量时有催眠和使意识丧失作用，广泛用作静脉麻醉药，如咪达唑仑（midazolam），用于术前准备和诱导麻醉。

镇痛药芬太尼（fentany）、舒芬太尼（sufentanil）为强效麻醉性镇痛药，镇痛作用强，作用时间短，配合吸入麻醉药，用于麻醉前给药和维持麻醉。芬太尼与抗精神病药氟哌利多（droperidol）按 1:50 组成制剂，称为依诺伐（innovar），用于诱导麻醉。

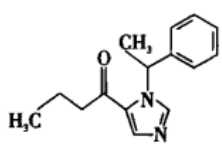
依托咪酯为超短时作用的非巴比妥类催眠剂，静脉注射后，可诱导睡眠，持续时间短。用于诱导麻醉时，通常与镇痛药、肌肉松弛药及吸入麻醉药合用。

丙泊酚是静脉给药，其作用与硫喷妥钠相似，可迅速诱导麻醉，连续注射给药可以维持麻醉，常与镇痛药或吸入麻醉药合用。本品为油状物，以其 1% 乳剂注射。它具有入睡迅速、清醒快、恢复好等优点，目前已成为门诊短小手术常用麻醉药物。

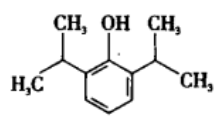
氯胺酮（ketamine，凯他敏）与其他全麻药不同，选择性地阻断痛觉向丘脑和大脑皮质传导，麻醉时病人呈浅睡状态，痛觉完全消失，意识模糊，呈木僵状态，称为分离麻醉（dissociative anesthesia）。

羟丁酸钠（sodium oxybate），麻醉作用较弱，无镇痛和肌肉松弛作用，但毒性较小，常与镇痛药、肌松药合用，用于诱导麻醉或维持麻醉。

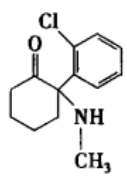
丙泮尼地（propanidid）为超短时静脉麻醉药，作用与硫喷妥钠相似，持续时间短，适用于小手术，临床用于诱导麻醉及短中小手术的麻醉，但易发生过敏反应，目前已少用。



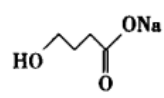
依托咪酯



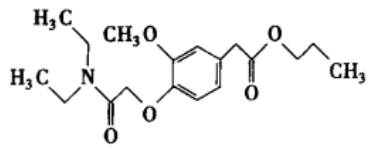
丙泊酚



氯胺酮

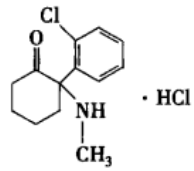


羟丁酸钠



丙泮尼地

(1)盐酸氯胺酮



盐酸氯胺酮

盐酸氯胺酮又名凯他敏,化学名为2-(2-氯苯基)-2-(甲氨基)-环己酮盐酸盐(2-(2-chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone hydrochloride)。

本品为白色结晶性粉末,m. p. 259 ~ 263 ℃,无臭;易溶于水,可溶于热乙醇,不溶于乙醚;10%的水溶液pH约为3.5,本品加碱后可得到游离氯胺酮,m. p. 92 ~ 93 ℃。

本品结构中含有一个手性碳原子,临床上常用其外消旋体,但其右旋体的活性要大于左旋体,(S)-(+)-所产生的镇痛和安眠作用分别为(R)-(-)-的3倍和1.5倍,麻醉作用强度是(R)-(-)-体的3.44倍,出现恶梦幻觉等副作用也比左旋体少。

由于本品易产生幻觉,故其原料药及制剂属II类精神药品,应按照国家规定进行管理和使用。

本品为静脉麻醉药,亦可肌肉注射。用于休克病人的手术,由于麻醉作用时间短,故多用于门诊病人和儿童及烧伤病人换药。

(2)羟丁酸钠

羟丁酸钠分子式为$HOCH_2CH_2CH_2COONa$,化学名为4-羟基丁酸钠。

本品为白色结晶性粉末,微臭,味卤咸,具引湿性,极易溶于水,溶于乙醇,不溶于乙醚氯仿,25%水溶液pH为7.5 ~ 9.6。

本品水溶液加三氯化铁溶液显红色,加硝酸铈铵溶液呈橙红色。

本品麻醉作用较弱,起效较慢,毒性较小,无镇痛作用。可配合其他麻醉药或安定药于老人、儿童、神经外科手术、外伤、烧伤患者的麻醉。

习 题

1. 局部麻醉药的结构分类有哪些?
2. 吸入性麻醉药的代表性药物及其各自的特点?

2.4 维生素类药物的结构特点与性质

2.4.1 概述

维生素(Vitamin)是维持机体生命正常机能不可缺少的一类微量的低分子有机化合物。

维生素都是有机物，从化学类型看有脂肪族、芳香族、脂环族、杂环和甾体化合物等，种类很多，化学结构各不相同。它们的特点是在机体内不提供能量，一般也不是机体的构造成分。维生素的生理需要量很少，每日仅以毫克或微克计算，但维生素是参与新陈代谢、调节生理功能、促进身体健康必不可少的营养素。绝大多数维生素不能在体内合成或只有少量的合成（如维生素 D），不能满足机体需要，然而维生素一般以其本体形式或以能被机体利用的前体形式存在于天然食品中，可以不断地从食物中摄取。

膳食中维生素长期轻度缺乏时，无明显临床症状，但可使劳动效率下降，抵抗力降低，所以膳食中维生素合理供给，不仅能防止某些维生素缺乏症的出现，还能保证机体的最佳健康水平。维生素缺乏的原因，除了食物含量不足外，还可能是由于维生素在机体内吸收障碍、破坏分解的增强和生理需要量提高等情况所造成。

2.4.1.1　命名

维生素的命名有三种方法，一是按照发现的历史顺序，以英文字母顺序命名如维生素 A、B、C、D、E 等；二是按其生理功能命名，如抗坏血酸、抗干眼病维生素等；三是按化学结构命名，如核黄素和视黄醇等。

2.4.1.2　分类

维生素按其溶解性不同，分为脂溶性维生素和水溶性维生素两大类（见表 2-4）。

表 2-4　维生素分类

脂溶性维生素		水溶性维生素	
名称	其他名称	名称	其他名称
维生素 A	视黄醇	维生素 B_1	硫胺素
维生素 D	骨化醇	维生素 B_2	核黄素
维生素 E	生育酚	维生素 B_6	吡哆醇
维生素 K	凝血维生素	维生素 B_{12}	钴胺素
胡萝卜素	维生素 A 原	生物素	
		维生素 C	抗坏血酸
		维生素 PP	尼克酸、维生、烟酰胺、维生素 B_5
		叶酸	叶精

脂溶性维生素溶于脂肪及有机溶剂，不溶于水，包括：维生素 A、维生素 D、维生素 E、维生素 K 和胡萝卜素。其吸收与脂肪的存在关系密切，吸收后可在体内贮存。

水溶性维生素溶于水而不溶于脂肪，包括：维生素 B_1、维生素 B_2、维生素 PP 和维生素 C 等，吸收后在体内贮存很少，过量时随尿排出，故短期摄入不足可引起缺乏症。

从营养角度看，比较容易缺乏的维生素有：维生素 A、维生素 D、维生素 B_1、维生素 B_2、维生素 PP 和维生素 C 等。

2.4.2　维生素 A

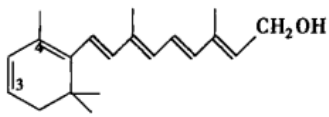
2.4.2.1　结构

维生素 A（Vitamin A）化学名称为视黄醇（retinol），由 β-白芷酮环的头部和脂肪酸的尾部组成，其尾部有顺式（cis）和反式（trans）变化，这种变构影响视黄醇的特异功能。

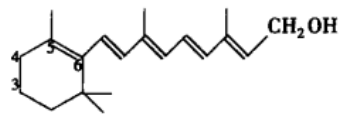
维生素 A_1，即普通的维生素 A，具有多烯醇结构，侧链上有 4 个双键，其结构具有高度特

异性，侧链上的4个双键必须与环内的双键共轭，否则活性消失。环状结构中增加双键活性下降；维生素A分子中的双键完全氢化或部分氢化，也会丧失活性；增长或缩短脂肪链，活性降低。

除维生素A_1外有维生素A_2，A_2比A_1在化学结构上多一个双键，维生素A_2只在淡水鱼中存在。维生素A_1和A_2的结构上的比较如下：

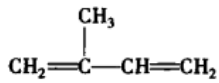


维生素A_2



维生素A_1

维生素A的化学结构和β-胡萝卜素(β-carotene)的结构有联系。二者的基本单位结构为异戊二烯(isoprene)。一个β-胡萝卜素分子可以转化为两分子的视黄醇(维生素A)。



异戊二烯

2.4.2.2 理化性质

维生素A(视黄醇)是淡黄色的晶体，其分子量为286.46。维生素A不易被热、酸、碱破坏，但容易被空气中的氧所氧化或被强光、紫外线破坏而失去其生理功能。在油脂中较稳定，一般烹调方法对它影响较小。

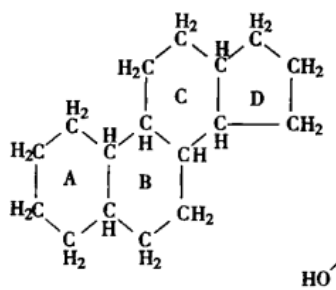
维生素A属烯丙型醇，对酸不稳定，遇Lewis酸或无水氯化氢乙醇液，可发生脱水反应，生成脱水维生素A，其活性仅为维生素A的0.4%。维生素A长期贮存可发生部分异构化反应，使维生素A活性降低。

维生素A在自然界多与脂肪在一起，存在于动物性食物中。植物性食物中含有胡萝卜素，它在人体的小肠黏膜内经酶转变为维生素A。因胡萝卜素在人体内的吸收率为摄入量的1/3，而吸收后的胡萝卜素在体内转变为维生素A的转换率为吸收率的1/2，所以胡萝卜素的生理有效值只相当于维生素A的1/6。

2.4.3 维生素D

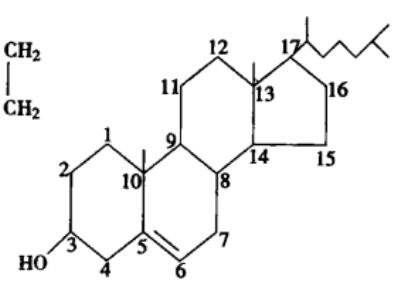
2.4.3.1 结构

维生素D类是指具有环戊烷多氢菲的结构、并具有钙化醇生物活性的一类抗佝偻病维生素物质的总称，以维生素D_2(ergocalciferol，麦角钙化醇)及维生素D_3(cholecalciferol，胆钙化醇)最为常见。维生素D原和胆固醇的化学结构中都具有环戊烷多氢菲的结构：



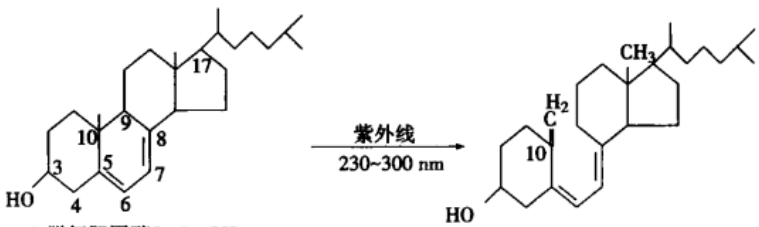
环戊烷多氢菲

(cyclopentanoperhydrophenanthrene)



胆固醇(cholesterol)$C_{27}B_{45}OH$

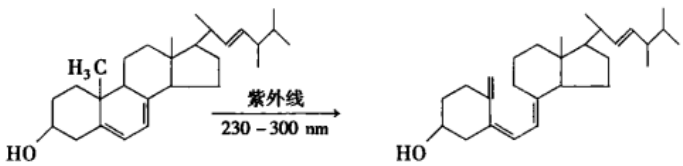
人的皮肤含有的维生素原为 7-脱氢胆固醇，得到阳光中的紫外线激活后转化为维生素 D_8，化学名称为胆钙化醇。



7-脱氢胆固醇$C_{27}B_{45}OH$
(7-dehydrocholesterol)

维生素D_3，胆钙化醇$C_{27}H_{43}OH$
(cholecalciferol)

麦角、酵母或其他真菌中含有维生素 D_2原为麦角固醇，经过紫外线照射后，激活为维生素 D_2，化学名称为麦角钙化醇。



麦角固醇 $C_{28}H_{48}OH$
(ergosterol)

维生素 D_2
(ergocalcuerol)

维生素 D_2化学名称为 9,10-开环麦角甾-5,7,10(19),22-四烯-3β-醇，将麦角甾醇的乙醇溶液用紫外光照射，9-10 位断链后即得到维生素 D_2粗品。层析后用 3,5-二硝基苯甲酰氯酯化，得到 3,5-二硝基苯甲酸维生素 D_2酯，经水解即得本品。维生素 D_3在结构上与 D_2 的区别仅为后者侧链上 22-23 位间有一双键，24 位上有一甲基。

D 族维生素分子中均含有同一的由 19 个碳原子组成的环状结构部分，3 位上带有羟基，有特有的三烯体系，不同的只是 17 位上的脂肪侧链。17 位上脂肪侧链中 C_{22}-C_{24}部分的结构与维生素 D 的活性密切相关。饱和侧链无取代基时(胆骨化醇)活性最高；24 位引入甲基为二氢麦角骨化醇，活性下降；24 位引入乙基为谷骨化醇，活性降至 1/25；17 位上侧链为羟基取代或 C_{24}位引入羧基则失去生物活性。

2.4.3.2　理化性质

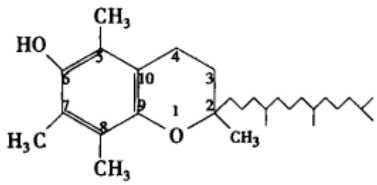
维生素 D_2为无色针状结晶或白色结晶性粉末，无臭，无味，遇光或空气均易变质，熔点为 115～118℃，旋光度 +102.5°～ +107.5°。极易溶于氯仿，易溶于乙醇、乙醚和丙酮，略溶于植物油，不溶于水。其化学性质比较稳定，在中性及碱性溶液中能耐高温，不易被氧化，但在酸性溶液中易分解，可生成异速甾醇。通常的烹调加工不会引起维生素 D 的损失，但脂肪酸败可引起维生素 D 的破坏。由于结构中的 22 位双键和 24 位甲基，其化学稳定性低于维生素 D_3。对光敏感，维生素 D_2 被日光照射时间过长，可生成无活性的超甾醇。维生素 D_3同样为无色针状结晶或结晶性粉末，无臭无味，熔点为 84～85℃，旋光度 +105°～ +112°。

人体内可由胆固醇转变为 7-脱氢胆固醇，并贮存于皮下，在日光或紫外线照射下转变为维生素 D_3(胆钙化醇)，因而也以“阳光维生素”而被众所周知。植物油或酵母所含的麦角固醇在日光或紫外线照射下转变成可被人体吸收的维生素 D_2(麦角钙化醇)。但过量辐射线照射可形成具有毒性的化合物。

2.4.4 维生素 E

2.4.4.1 结构

维生素 E，化学名称为生育酚(tocopherol)，是指含苯并二氢吡喃结构、具有 α-生育酚生物活性的一类物质。它包括 8 种化合物：四种生物酚(tocopherols，即 α-T，β-T，γ-T，δ-T)和四种生育三烯酚(tocotrienols，即 α-TT，β-TT，γ-TT，δ-TT)，其中 α-生育酚的生物活性最高，故通常以 α-生育酚作为维生素 E 的代表进行研究。α-生育酚的化学结构如下：



α-生育酚(α-tocopherol)

(2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridedyl)-6-chromanol)

生育酚结构中苯并二氢吡喃环上第二位碳原子和侧链上的两个碳原均为手性碳。天然 α-生育酚的三个手性碳原子均为 R 型，为右旋体。人工合成的维生素 E 为消旋体，生物活性为天然品的 40%。

2.4.4.2 理化性质

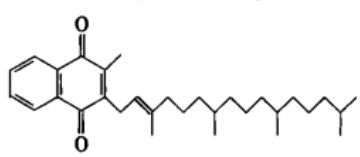
维生素 E 为油状物，具有特异的紫外吸收光谱(295 nm 波长处)，溶于乙醇、脂肪和脂溶剂，在无氧状况下能耐高温，并对酸和碱有一定的抵抗力。但其结构中对氧十分敏感的酚羟基，遇光、空气易被氧化成 α-生育醌及失去甲基的二聚体。它与三价铁离子作用，则被氧化成对-生育醌和亚铁离子。维生素 E 侧链上的叔碳原子(C—4′，C—8′，C—12′)易发生自动氧化，生成相应的羟基化合物。油脂酸败可加速维生素 E 的破坏。

生育酚在食物中可以以游离形式存在，而生育三烯酚则以酯化的形式存在，它必须经胰脂酶和肠粘膜酯酶水解然后才被吸收。大部分维生素 E 以非酯化形式储存在脂肪细胞，少量储存在肝、肺、心脏、肌肉、肾上腺和大脑。脂肪组织中的维生素 E 的储存随维生素 E 摄入剂量的增加而呈线性增加，而其他组织的维生素 E 基本不变或很少增加。

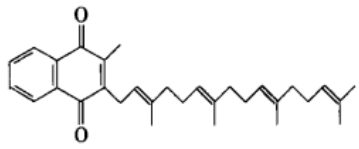
2.4.5 维生素 K

2.4.5.1 结构

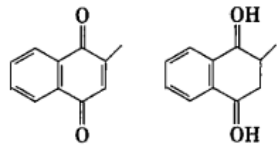
维生素 K 又称凝血维生素，是 2-甲基-1，4-萘醌的衍生物，是一类具有凝血作用的维生素的总称。它共分两大类：一类是从天然产物中分离提纯获得的，即从绿色植物中提取的维生素 K_1 和来自微生物的代谢产物维生素 K_2；另一类是人工合成的，包括亚硫酸萘醌和甲萘醌，统称为维生素 K_3。2-甲基-1，4-萘醌结构 3 位上侧链为植醇基时为维生素 K_1，K_2 的侧链为不饱和的长链烷基，由于侧链含碳数目的不同形成 K_2 系列。K_3 的基本结构也是 2-甲基-1，4-萘醌。



维生素 K_1



维生素 K_2



维生素 K_3　　维生素 K_4

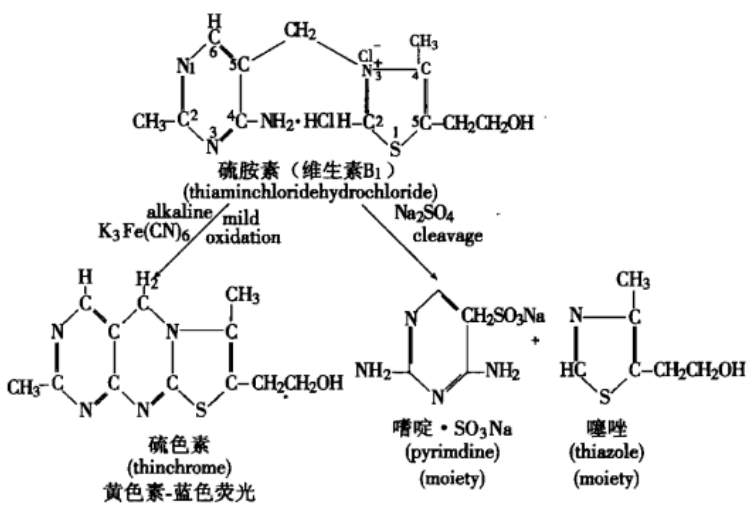
2.4.5.2　理化性质

天然存在的维生素 K 是黄色油状物，人工合成的则是黄色结晶粉末。所有的 K 类维生素都抗热和水，但易遭酸、碱、氧化剂和光（特别是紫外线）的破坏。维生素 K_3 外观为白色或灰黄褐色结晶粉末，无臭，常温下稳定，遇光易分解，易吸潮。溶于水，难溶于乙醇，几乎不溶于乙醚和苯；对皮肤和呼吸道有刺激性。维生素 K_3 的活性约比维生素 K_2 高 33 倍。

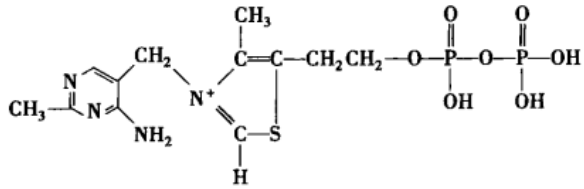
2.4.6　维生素 B_1

2.4.6.1　结构

维生素 B_1 的化学名称为硫胺素（thiamine 或 thiamin），因其发现与预防和治疗脚气病有关，故又称抗神经炎素（aneurin）。其分子由一个嘧啶结构，通过一个亚甲基连接在一个噻唑环上而构成。硫胺素及其分解产物与氧化产物的化学结构式如下：



K. Lohmann 和 P. Schuster 于 1937 年获得硫胺素焦磷酸，并命名为脱羧辅酶（cocarboxylase），亦称硫胺素焦磷酸（thiamin pyrophosphate），缩写为 TPP 或 ThPP。



脱羧辅酶(TPP 或 ThPP)

2.4.6.2 理化性质

维生素 B_1(硫胺素)在空气中较稳定,不易被氧化,耐热,特别是在酸性条件下更稳定,一般食品在加热烹制过程中不易被破坏。但在碱性条件下极不稳定,因此,食品中加入过量的碱会造成维生素 B_1 的大量损失。

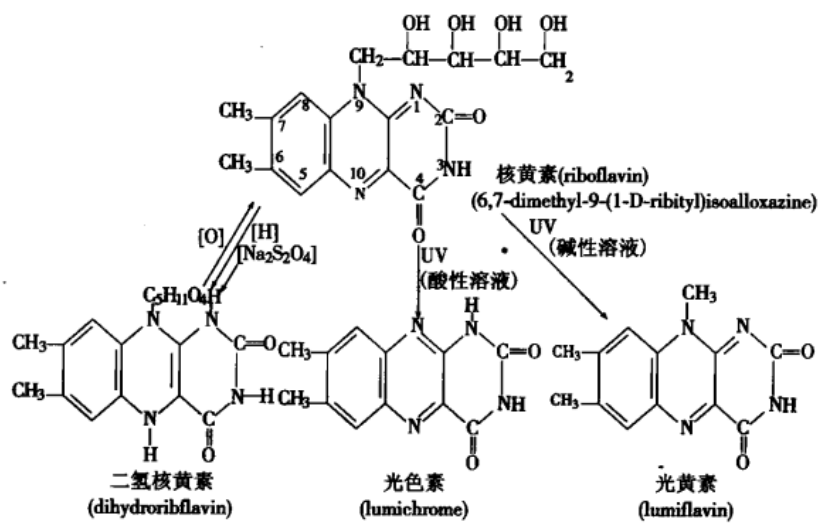
硫胺素磷酸盐为白色结晶,溶于水,微溶于乙醇,气味似酵母,在酸性溶液中比较稳定,加热不易分解;但在碱性溶液中极不稳定,紫外线可使硫胺素降解而失活,铜离子可加速它的破坏。硫胺素盐酸盐易溶于水,呈酸性,应用广泛。亚硫酸盐在中性或碱性媒质中能加速硫胺素的分解破坏,故在保存含硫胺素较多的食物时,不宜用亚硫酸盐作为防腐剂或以二氧化硫熏蒸食物。

软体动物、鱼类的肝脏中含硫胺素酶(thiaminase),它能分解破坏硫胺素,但此酶一经加热即被破坏。含有多羟基的食物也会通过氧化还原反应使硫胺素失活。此外,一些蔬菜、水果如红色甘蓝、黑加仑等,以及茶和咖啡中含有的多羟基酚类物质,可以通过氧化还原反应过程使硫胺素失活。

2.4.7 维生素 B_2

2.4.7.1 结构

维生素 B_2,化学名称为核黄素(riboflavin),由异咯嗪加核糖醇侧链组成,并有很多同系物,分子式为 $C_{17}H_{20}N_4O_6$。它和其分解产物的结构式如下:



2.4.7.2 理化性质

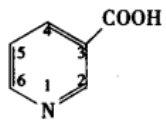
维生素 B_2 为橙黄色结晶化合物,有高度荧光,味苦,但几乎无气味;溶于水,在 27.5℃时,

每 100 mL 水可溶解 12 mg，耐热性强。在干燥和酸性溶液中稳定，但在碱性条件下，尤其在紫外光照射下，易于分解破坏，会降解成无生物活性的光黄素（7,8,10-三甲基异咯嗪）。在酸性条件下，被光降解为光色素。食物中的核黄素多以结合型（辅酶衍生物的形式）存在，结合型核黄素对光稳定。

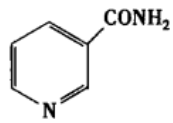
2.4.8　维生素 PP

2.4.8.1　结构

维生素 PP 即尼克酸（niacin，nicotinic acid）又名烟酸、抗癞皮病因子（preventive pellagra，PP），是具有尼克酸生物学活性的吡啶-3-羧酸衍生物的总称。尼克酸的基本结构为吡啶-3-羧酸，其胺基化合物即为尼克酰胺（nicotinamide），在体内主要形式是具有生理活性的尼克酰胺。尼克酸和尼克酰胺的化学结构式如下：



尼克酸（nicotinic acid）
（pyridine-3-carboxylic acid）



尼克酰胺（nicotinamide）
（3-pyridinecarboxylic acid amide）

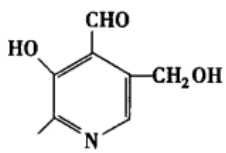
2.4.8.2　理化性质

维生素 PP 稳定的白色结晶固体，溶于水和乙醇，但不溶于乙醚，是维生素中性质比较稳定的一种。尼克酰胺比尼克酸溶解性更好，如 25 ℃时，1 g 尼克酸可溶于 60 mL 水或 80 mL 乙醇中，而 1 g 尼克酰胺可溶于 1 mL 水和 1.5 mL 乙醇中。尼克酸的性质稳定，在酸、碱、光、氧或加热条件下不易破坏，在高温下，120 ℃20 min 也不破坏。一般加工烹调损失极小，但会随水洗而流失。

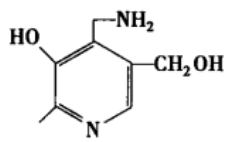
2.4.9　维生素 B_6

2.4.9.1　结构

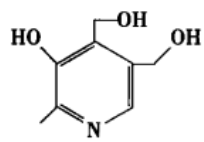
维生素 B_6是一组含氮的化合物，又称吡哆醇，实际上包括吡哆醇（pyridoxin，PN）、吡哆醛（pyridoxal，PL）、吡哆胺（pyridoxamine，PM）三种衍生物。在动物体组织内多以吡哆醛和吡哆胺存在，而植物则以吡哆醇为主，其基本化学结构为 3 羟-甲基-4-羟基-5-甲基吡啶。化学结构式如下：



吡哆醛
（pyridoxal）



吡哆胺
（pyridoxamine）



吡哆醇
（pyridoxin）

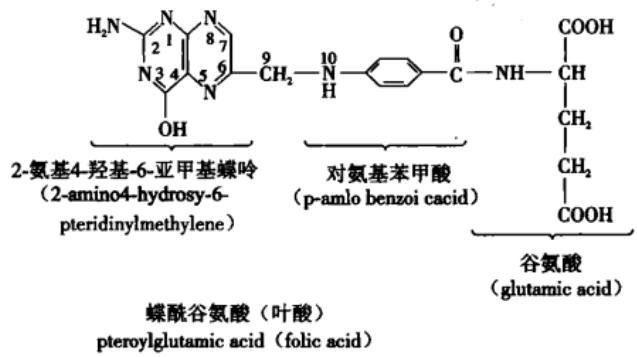
2.4.9.2　理化性质

维生素 B_6的各种盐酸盐和碱的形式均易溶于水及乙醇，对热稳定。在溶液中，各种形式对光较敏感，但降解程度不同，尤其与 pH 值有关，在酸性介质中，3 种形式对热都比较稳定，但在碱性介质中则对热不稳定，在中性环境中易被破坏。

2.4.10 叶酸

2.4.10.1 结构

叶酸(folic acid)亦称蝶酰谷氨酸(pteroylglutamic acid,PGA),又名 folacin,是含有蝶酰谷氨酸结构的一类化合物的统称,因最初从菠菜叶中分离提取而得名。它的化学结构式如下:



蝶酰谷氨酸(叶酸)
pteroylglutamic acid(folic acid)

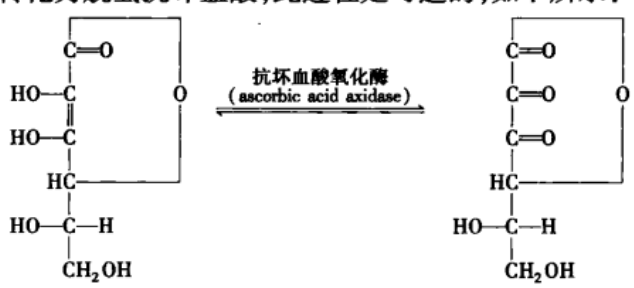
2.4.10.2 理化性质

叶酸为淡黄色结晶粉末,微溶于水,不溶于乙醇、乙醚及其他有机溶剂;叶酸的钠盐易溶于水,但在水溶液中易被光解破坏,分解为蝶啶和氨基苯甲酰谷氨酸盐。在酸性溶液中对热不稳定,而在中性和碱性溶液中却非常稳定。食物中的叶酸经烹调加工后约损失 50% ~90%。

2.4.11 维生素 C

2.4.11.1 结构

维生素 C 能防治坏血病,故化学名称为抗坏血酸(ascorbic acid 或 ascorbate),是一个含有六个碳原子的 α-酮基内酯的酸性多羟化合物。抗坏血酸在抗坏血酸氧化酶(ascorbic acid oxidase)作用下脱去氢,转化为脱氢抗坏血酸,此过程是可逆的,如下所示:



抗坏血酸
(L-ascorbic acid)

脱氢抗坏血酸
(L-dehydroascorbic acid)

2.4.11.2 理化性质

维生素 C 纯品无色、无臭、有酸味,易溶于水,不溶于脂溶剂。容易失去电子,是一个很好的电子供体,因此具有很强的还原性,极易氧化。在酸性条件下对热较稳定;在碱性环境、加热或与铜、铁离子共存时极易被破坏。这些特性使维生素 C 在烹调加热过程中易损失。

维生素 C 在组织中有两种形式存在,即还原型抗坏血酸与脱氢型抗坏血酸,这两种形式都具有生理活性,并可通过氧化还原相互转变,人体血浆中抗坏血酸的还原型与氧化型之比约

为 15:1,故测定还原型抗坏血酸的含量即可了解体内维生素 C 的水平。

人体内缺少古洛内酯氧化酶(L-gulonolactone oxidase),不能在体内合成抗坏血酸,必须从食物中获得,否则易出现坏血病,表现为毛细血管脆弱、皮肤出现小血斑、牙龈发炎出血等症状。

习　题

1. 维生素 A 和维生素 C 分别对人体有何作用?
2. 试述维生素 A 与 β-胡萝卜素的转化过程。
3. 试分析维生素结构与溶解性的关系。

2.5　抗肿瘤药物

抗肿瘤药物是指抗恶性肿瘤的药物,又称抗癌药。恶性肿瘤是一种由于组织细胞恶性增长而引起的疾病,目前人类由恶性肿瘤导致的死亡率仅次于心血管疾病,位于第二位。肿瘤的治疗是一项综合工程,需要手术、放射治疗、药物治疗(化学治疗)相结合,才能达到提高治愈率和改善病人生活质量的目的,但是很大程度上仍以抗肿瘤药物治疗为主。

抗肿瘤药物的主要作用是抑制、杀死癌细胞,抑制其分裂生殖。其生化作用机制主要有以下几点。

➢影响核酸生物合成:①阻止叶酸辅酶形成;②阻止嘌呤类核苷酸形成;③阻止嘧啶类核苷酸形成;④阻止核苷酸聚合。

➢破坏 DNA 结构和功能。

➢抑制转录过程阻止 RNA 合成。

➢影响蛋白质合成与功能:影响纺锤丝形成;干扰核蛋白体功能;干扰氨基酸供应。

➢影响体内激素平衡。

根据各期细胞对抗肿瘤药物的敏感性,抗肿瘤药物可分为:周期非特异性药物和周期特异性药物。根据药物的化学结构和来源分可分为:生物烷化剂、抗代谢药物、抗肿瘤抗生素、抗肿瘤植物药、激素等。

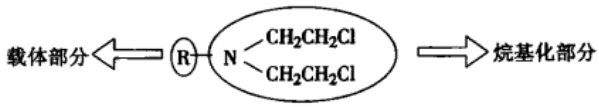
2.5.1　生物烷化剂

烷化剂属于细胞毒类药物,又称生物烷化剂,是一种能使烷基转移到其他分子上的化学物质。其杀伤肿瘤细胞的作用机制是烷化剂与肿瘤细胞中具有活性的生物大分子发生反应,使生物大分子失去活性。烷化剂在体内能形成碳正离子或其他具有活泼的亲电性基团的化合物,进而与细胞中的生物大分子(DNA,RNA,酶)中含有丰富电子的基团(如氨基,巯基,羟基,羧基、磷酸基等)发生共价结合,使其丧失活性或使 DNA 分子发生断裂,导致肿瘤细胞死亡,抗肿瘤活性强。

烷化剂按化学结构可分为:氮芥衍生物、亚硝基脲衍生物、亚乙基亚胺类、三氮烯咪唑类、磺酸酯及多元醇类和肼类。

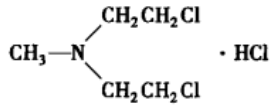
2.5.1.1 氮芥衍生物

氮芥衍生物是β-氯乙胺类化合物，其结构可分为烷基化部分和载体部分。烷基化部分是抗肿瘤活性的功能基；载体部分主要影响药物在体内的吸收、分布等药代动力学性质，通过选择不同的载体，可以达到提高药物选择性和疗效、降低毒性的目的。根据载体结构的不同，氮芥类药物又可以分为脂肪氮芥、芳香氮芥及杂环氮芥等。其结构通式为



(1)盐酸氮芥

盐酸氮芥是最早用于临床的抗肿瘤药物，属于脂肪氮芥，主要用于淋巴肉瘤和霍奇金病。其化学名称为N-甲基-N-(2-氯乙基)-2-氯乙胺盐酸盐，结构式如下

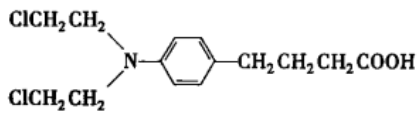


盐酸氮芥

氮芥常温下为液体，相对密度1.118，难溶于水，与DMF、四氯化碳混溶。盐酸氮芥为其常用盐酸盐，为吸湿性叶片状结晶，熔点为109～111 ℃，易溶于水，溶于醇，有腐蚀性。

(2)苯丁酸氮芥

脂肪氮芥对肿瘤细胞的杀伤力强，但选择性较差，毒性较大，将甲基换成芳香烃，得到芳香氮芥，可以降低毒性。常用的芳香氮芥有苯丁酸氮芥，其化学名称为4-[双(2-氯乙基)氨基]苯丁酸，结构式为

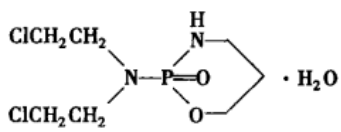


苯丁酸氮芥

苯丁酸氮芥为白色或类白色或微红色略带颗粒状的结晶性粉末，微臭，极易溶于丙酮，易溶于乙醇或氯仿中，不溶于水，熔点为64～68 ℃。在257 nm与302 nm的波长处有最大吸收，在225 nm与280 nm的波长处有最小吸收。

(3)环磷酰胺

环磷酰胺属于杂环氮芥，化学名为P-[N,N-双(-氯乙基)-1-氧-3-氮-2-磷杂环己烷-P-氧化物一水合物]，结构式为



环磷酰胺

环磷酰胺含有一个结晶水时为白色结晶或结晶性粉末，失去结晶水后液化。易溶于乙醇，溶于水和丙酮，水溶液不稳定，遇热易分解，熔点为41～45 ℃。

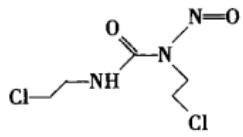
2.5.1.2 亚硝基脲衍生物

亚硝基脲类是具有β-氯乙基-N-亚硝基脲结构的一类化合物。亚硝基脲类药物由于具有

较强的亲脂性，易通过血脑屏障进入脑脊液中，因此广泛用于脑瘤和其他中枢神经系统肿瘤的治疗。亚硝基脲类药物有卡氮芥、环己亚硝脲、甲环亚硝脲等。

(1)卡氮芥

卡氮芥，又名卡莫司汀，虽然其结构上有一个氯乙基，但化学反应与氮芥不同。由于能透过血胸屏障，故常用于脑瘤和颅内转移瘤。其化学名称为 1,3-双(2-氯乙基)-1-亚硝基脲，结构式为：

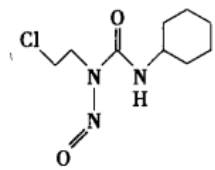


卡氮芥

卡莫司汀为无色，微黄色或微黄绿色结晶或结晶性粉末，无臭，溶于乙醇、聚乙二醇，不溶于水。熔点为 30 ~ 32 ℃，熔融时同时分解。在酸性溶液中较稳定，在碱性溶液中不稳定，分解时可放出氮和二氧化碳，

(2)环己亚硝脲

环己亚硝脲，又名洛莫司汀，作用原理与卡莫司汀相近，对脑瘤的疗效不及卡莫司汀，但对霍奇金病、肺癌的疗效优于卡莫司汀。其化学名称为 N-(2-氯乙基)-N′-环己基-N-亚硝基脲，结构式为：



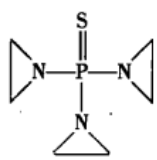
环己亚硝脲

洛莫司汀为微黄色结晶性粉末，难溶于水，微溶于无水乙醇，遇热不稳定，熔点为 90 ℃。

2.5.1.3　亚乙基亚胺类

氮芥类药物主要是通过转化为亚乙基亚胺活性中间体而发生烷基化作用的。亚乙基亚胺类即是一类直接含有活性亚乙基亚胺基团的化合物，氮原子上由吸电子基团取代，以降低毒性。

亚乙基亚胺的磷酰胺衍生物可以提高抗肿瘤作用，减少毒副作用，常用的主要有替哌和塞替哌，均含有氮杂环丙基。赛替哌含有体积较大的硫代磷酰氨基(为降低反应性)，可用于多种肿瘤，副作用小，为膀胱肿瘤的首选药物。其化学名称为 1,1′,1″-硫次膦基三氮丙啶，结构式如下：



塞替哌为白色结晶性粉末或鳞片状结晶，有微臭、易溶于水、乙醇、乙醚，水溶液不稳定。具有较大脂溶性，对酸不稳定，熔点为 52 ~ 57 ℃。

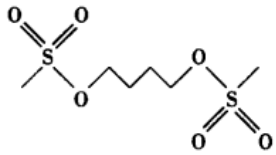
2.5.1.4　磺酸酯及多元醇类

在烷基化反应中，甲磺酸酯可以使 C—O 键变得活泼，是一种有用的烷基化试剂。多元醇

类抗肿瘤药物主要是指卤代多元醇，如二溴甘露醇，其在体内脱去溴化氢，形成双环氧化物而产生烷基化作用。

(1)白消安

白消安(busulfan)具有4个次甲基，是双功能(两侧)烷化剂，具有很强的烷化性质，可使DNA中的N交联，也可与蛋白质或氨基酸的—SH反应。其结构中具有两个甲磺酸酯基，化学名称为1,4-丁二醇二甲磺酸酯，结构式如下：

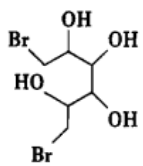


白消安

白消安为白色结晶性粉末，几乎无臭。在丙酮中溶解，在水或乙醇中微溶，熔点为114～118 ℃，易水解。

(2)二溴甘露醇

二溴甘露醇是一种白色结晶性粉末，微溶于水，室温下在水中缓慢分解，放出溴化氢，熔点为176～178 ℃，其结构式为：



2.5.1.5 三氮烯咪唑类

三氮烯咪唑类也属烷化剂，例如达卡巴嗪(Dacarbazine)化学名为5-(3,3-二甲基-1-三氮烯基)-咪唑-4-甲酰胺，为红棕色粉末。遇热、光和酸均不稳定。在体内代谢产生甲基叠氮离子使DNA甲基化。

2.5.1.6 肼类

如盐酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride)化学名为N-异丙基-(2-甲基肼基)-对甲苯甲酰胺盐酸盐。经体内代谢生成具有烷化作用的叠氮化合物，对DNA进行烷基化从而抑制癌细胞的生长。

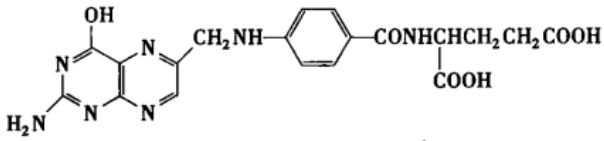
2.5.2 抗代谢药物

抗代谢药物是能干扰或阻断肿瘤细胞正常代谢过程而致其死亡的一类化合物。它们具有与叶酸、嘌呤碱、嘧啶碱等相似的化学结构，能够竞争性占据合成有关生物活性物质的酶类，而干扰核算代谢、DNA生物合成、阻止肿瘤细胞的繁殖。常用的抗代谢药物有叶酸类拮抗物、嘌呤类拮抗物、嘧啶类拮抗物。

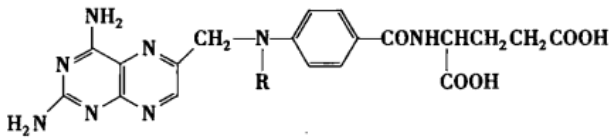
2.5.2.1 叶酸类拮抗物

叶酸是维生素B复合体之一，参与核酸的嘧啶和嘌呤的合成，有促进骨髓中幼细胞成熟的作用，如果缺少叶酸可导致红血球的异常，未成熟细胞的增加和贫血以及白血球减少。当体内叶酸缺乏时，会导致白细胞减少，因此叶酸拮抗物可用于缓解急性白血病。

叶酸为鲜黄色的晶体粉末，稍溶于热水，不溶于乙醇、乙醚及其他有机溶剂。叶酸的二钠盐却容易溶解但在水溶液中易被光破坏。其结构为：



叶酸类拮抗物在结构上与叶酸差别很小，临床应用的有氨基蝶呤和甲氨蝶呤，两者通过抑制二氢叶酸还原酶，影响核酸的合成而达到抗肿瘤目的，其结构式为：



R = H　　氨基蝶呤

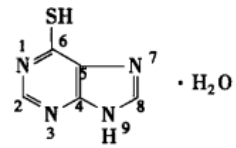
$R = CH_3$　　甲氨蝶呤

甲氨蝶呤化学名称为 L-(+)-N-[4-[[(2,4-二氨基-6-蝶啶基)甲基]甲胺基]苯甲酰基]谷氨酸，橙黄色结晶性粉末，几乎不溶于水，具酸、碱两性，可溶于稀盐酸，易溶于稀碱液。在强酸性溶液中不稳定，酰胺键易被水解，失去活性。

2.5.2.2　嘌呤类拮抗物

腺嘌呤和鸟嘌呤是 DNA 和 RNA 的重要组分，次黄嘌呤是二者生物合成的重要中间体。嘌呤类主要是次黄嘌呤和鸟嘌呤的衍生物。

将次黄嘌呤 6 位的羟基以巯基取代则得到巯嘌呤，在体内转变为有活性的 6-巯代次黄嘌呤核苷酸(硫代肌苷酸)，抑制腺酰琥珀酸合成酶和肌苷酸脱氢酶，从而抑制 DNA 和 RNA 的合成，可用于各种急性白血病的治疗。其化学名称为 6-嘌呤巯醇一水合物巯嘌呤，化学结构为嘌呤环(芳香环)的 6 位有巯基取代，结构式如下：



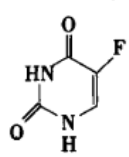
巯嘌呤为黄色结晶性粉末，无臭，味微甜，微溶于水和乙醇，溶于热水、热乙醇，几乎不溶于乙醚，性质不稳定，遇光易变色，在碱性溶液中缓慢分解，熔点为 313 ~ 314 ℃。

2.5.2.3　嘧啶类拮抗物

嘧啶拮抗物有尿嘧啶衍生物和胞嘧啶衍生物，用于临床的药物例如氟尿嘧啶、替加氟是尿嘧啶衍生物，盐酸阿糖胞苷是胞嘧啶衍生物。

(1) 氟尿嘧啶

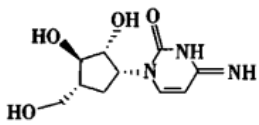
氟尿嘧啶由氟原子取代代谢物尿嘧啶结构中 5 位的氢原子得到。氟尿嘧啶在体内转变为氟尿嘧啶脱氧核苷，抑制胸腺嘧啶合成酶，使酶失活，抑制 DNA 的合成，导致肿瘤细胞死亡。氟尿嘧啶化学名称为 5-氟-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮，简称 5-FU，其结构式为：



氟尿嘧啶为白色或类白色结晶或结晶性粉末，熔点为 281～284℃。略溶于水，微溶于乙醇，不溶于氯仿，可溶于稀盐酸或氢氧化钠溶液。在空气与水溶液中稳定，在亚硫酸钠水溶液中较不稳定。与碱熔融破坏后的水溶液显氟化物的特征反应，可作为鉴别方法。

(2)盐酸阿糖胞苷

盐酸阿糖胞苷在体内转化为活性的三磷酸阿糖胞苷，抑制 DNA 多聚酶及少量渗入 DNA 中，阻止 DNA 的合成，发挥抗肿瘤作用。其化学名称为 1-β-D-阿拉伯呋喃糖基-4-氨基-2(1H)-嘧啶酮盐酸盐，结构式为：



盐酸阿糖胞苷为白色细小针状结晶或结晶性粉末，熔点为 190～195 ℃，极易溶于水，微溶于乙醇，不溶于氯仿，有旋光性，比旋度为 +127°。

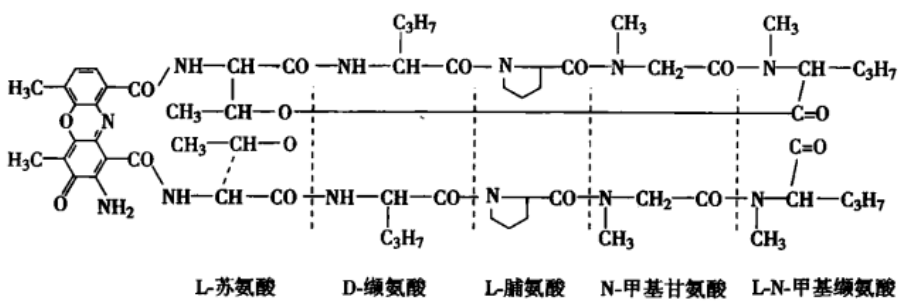
2.5.3 抗肿瘤抗生素

抗肿瘤抗生素是一类微生物培养液中提取的，通过直接破坏 DNA 或嵌入 DNA 而干扰转录的抗肿瘤抗生素。药理作用是直接嵌入 DNA 分子，改变 DNA 模板性质，阻止转录过程，抑制 DNA 及 RNA 合成，属于周期非特异性药物。抗肿瘤抗生素主要包括多肽类抗生素及蒽醌类抗生素。

2.5.3.1 多肽类抗生素

(1)放线菌素 D

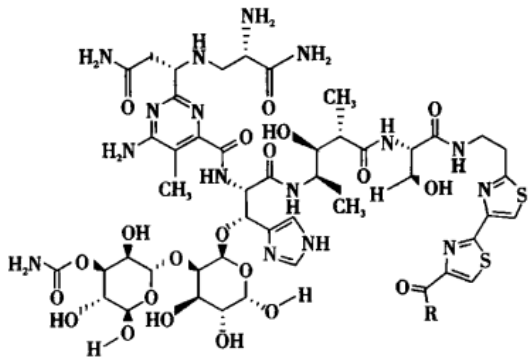
放线菌素 D 又称更生霉素，属于放线菌素族产生的一种抗生素，放线菌素 D 与 DNA 结合的能力较强，但结合的方式是可逆的，主要是通过抑制以 DNA 为模板的 RNA 多聚酶，从而抑制 RNA 的合成。由 L-苏氨酸、D-缬氨酸、L-N-甲基缬氨酸组成的两个多肽酯环，与母核 3-氨基-1,8-二甲基-2-吩噁嗪酮-4,5-二甲酸通过羧基与多肽侧链相连。其结构如下图：



放线菌素 D 为鲜红色或红色结晶，或橙红色结晶性粉末，无臭，易溶于丙酮、氯仿或异丙醇，略溶于甲醇，微溶于乙醇，在 10 ℃冷水中溶解，有吸湿性，熔点为 243～248 ℃，遇光极不稳定，在乙醇溶液中呈左旋性。

(2)博来霉素

博来霉素是放线菌培养液分离得到的一类水溶性碱性糖肽抗生素。它直接作用于肿瘤细胞的 DNA，使 DNA 链断裂和裂解，最终导致肿瘤细胞死亡。其结构如下：

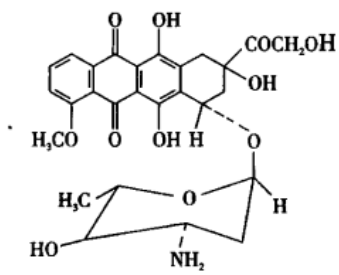


博来霉素含铜离子时呈蓝绿色，去铜离子后为白色粉末，弱碱性物质，易溶于水和甲醇，微溶于乙醇，几乎不溶于丙酮；水溶液呈弱酸性，较稳定。

2.5.3.2　蒽醌类抗生素

蒽醌类抗肿瘤抗生素是 20 世纪 70 年代发展起来的抗肿瘤抗生素，蒽醌类抗生素主要是通过作用于 DNA 而达到抗肿瘤目的，结构中的蒽醌嵌合到 DNA 中，使碱基对之间的距离增大，引起 DNA 的裂解。

蒽醌类抗生素代表药物是阿霉素，又称多柔比星，是由微生物产生的蒽环糖苷抗生素。阿霉素为橘红色针状结晶，易溶于水，在碱性溶液中不稳定，易分解。其结构如下：



2.5.4　抗肿瘤植物药

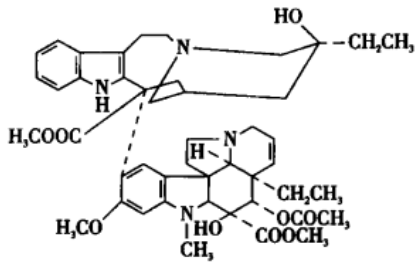
从天然产物中寻找有抗肿瘤作用的活性成分，最早可追溯到 1820 年从植物秋水仙中分得的秋水仙碱，其后又相继发现鬼臼树脂、长春花碱、喜树碱及紫杉醇等。美国国立肿瘤化疗中心(CCNSC)曾广泛筛选植物 381 科，约 4.9 万个提取物，其中 160 科植物的提取物有活性，并从 59 科中分离得到活性物质的结晶。据不完全统计，来源于植物药的抗癌制剂，占总抗癌药的 32.25%，目前主要有长春碱类、喜树碱类、鬼臼毒素衍生物和紫杉醇等。

2.5.4.1　长春碱类

长春碱类化合物是从夹竹桃科植物长春花中提取的生物碱，现已正式用于临床的有长春碱、长春新碱、长春地辛及异长春花碱。处于临床研究的还有长春氟宁、长春甘酯及脱水长春碱等。长春碱类药物可干扰细胞周期的有丝分裂阶段，从而抑制细胞的分裂和增殖。其细胞毒性是通过与微管蛋白的结合实现的，它们在微管蛋白二聚体上有共同的结合点，可抑制微管聚合，妨碍纺缍微管的形成，从而使分裂于中期停止，阻止癌细胞分裂增殖。

(1)长春碱

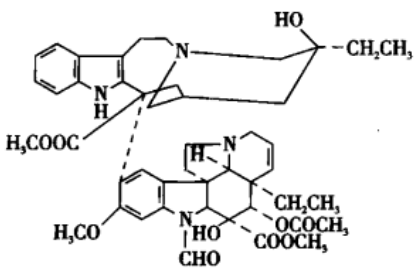
长春碱有广谱抗肿瘤作用,主要用于白血病、霍奇金病和绒毛膜上皮癌。长春碱是一种双吲哚型生物碱,分子式为 $C_{46}H_{58}N_4O_9$,甲醇中重结晶时为针状结晶。熔点 211 ~216℃,比旋光度 +42°(氯仿)。溶于氯仿、丙酮和乙醇。其硫酸盐熔点 284 ~285℃,比旋光度 -28°(甲醇);盐酸盐熔点 244 ~246℃ (分解)。其结构式如下图:



(2)长春新碱

长春新碱又名醛基长春碱(VCK),抗肿瘤作用强于且抗瘤谱广于长春碱,作用机制与长春碱相同。用于急性白血病,特别是对儿童急性淋巴细胞白血病有很好疗效,对霍奇金病、恶性淋巴瘤、肾母细胞瘤、尤因瘤、乳腺瘤、肺癌等也有效。

长春新碱化学名为 22-氧代长春碱,分子式 $C_{46}H_{56}N_4O_{10}$,结构式为:



临床应用常用其硫酸盐,为白色或类白色结晶性粉末,无臭,有引湿性,遇光或热易变黄,易溶于水;在甲醇氯仿中溶解,在乙醇中微溶。熔点 218 ~220 ℃,比旋光度$[\alpha]_D^{25}$ +26.2°(氯乙烷),其硫酸盐熔点 278 ~281 ℃;碘甲烷盐熔点 226 ~232 ℃。

(3)长春地辛

长春地辛又名长春酰胺 ,西艾克,抗肿瘤作用机制及体内过程均与长春碱相同,主要用于急性淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤、慢性粒细胞白血病急性变、恶性黑色素瘤等,对肺癌及乳腺癌也有一定的疗效。

长春地辛为半合成的长春碱衍生物。化学名为 23-氨羟基-O4-去乙酰氧基-3-去甲氧基长春花碱。其硫酸盐为白色结晶性粉末,易溶于水。遇热易分解,对光较稳定。

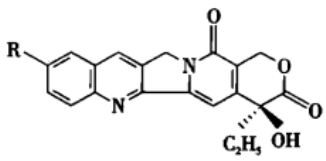
2.5.4.2 喜树碱类

喜树为山茱萸目珙桐科乔木植物,是我国南方特有树种。羟基喜树碱是从喜树分离得到的纯天然抗肿瘤药物。1985 年发现喜树碱作为一种拓扑异构酶 I 的抑制药具有抗癌活性。喜树碱是继紫杉醇后的又一很有发展前途的植物性抗癌药,主要药物有喜树碱、羟喜树碱、依林诺特肯及拓朴特肯等。

(1)喜树碱

喜树碱可抑制 DNA 拓扑异构酶Ⅰ,引起 DNA 单链断裂,属细胞周期特异性药。对免疫功能有一定抑制作用。对胃癌、结肠癌、头颈部肿瘤、膀胱癌、绒毛膜上皮癌、肝癌及白血病等有一定疗效。

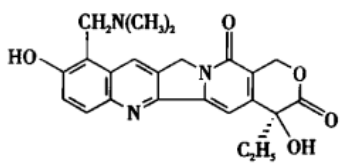
喜树碱分子式为 $C_{20}H_{16}N_2O_4$,化学名称为(S)4-乙基-4-羟基-1H-吡喃(3′,4′:6,7)-吡咯-(1,2-6)-喹啉-3,14(4H,12H)-二酮,为淡黄色针状结晶,难溶于水,遇光易变质,微有引湿性,微溶于二甲基亚砜。分解点 264℃ ~267℃,$[\alpha]_D^{25}$ +31.3(氯仿-甲醇),在紫外光下表现强烈的蓝色荧光,和酸不能生成稳定的盐。喜树碱及其衍生物羟基喜树碱结构式如下:



R=H　喜树碱
R=OH　10-羟基喜树碱

(2)拓扑替康

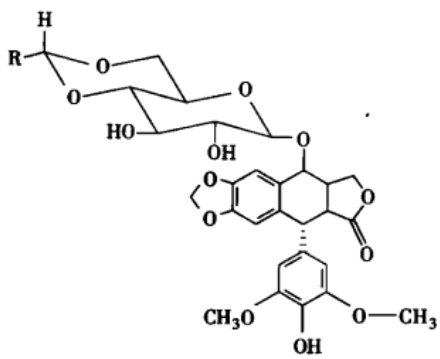
拓扑替康是一种半合成水溶性喜树碱衍生物,A 环上引入了 N,N-二甲基氨甲基侧链,其盐酸盐具有很好的水溶性。分子式为 $C_{23}H_{23}N_3O_5$,化学名称(S)-10-[(二甲基氨基)甲基]-4-乙基-4,9-二羟基-1H-吡喃并[3′,4′:6,7]氮茚并[1,2-b]-喹啉-3-14(4H,12H)-二酮,结构式如下:



2.5.4.3　鬼臼毒素衍生物

鬼臼毒素是从小檗科鬼属植物中提得的抗肿瘤有效成分,它与长春碱、秋水仙碱相似亦作用于微管,有较强的细胞毒作用,由于不良反应多而限制其临床应用,为了降低其毒性,合成了一系列衍生物,其中依托泊苷及替尼泊苷常用于临床。

依托泊苷作用机制与鬼臼毒素迥然不同,不引起细胞分裂中期停止,而是干扰拓扑异构酶Ⅱ的 DNA 断裂重新连接反应导致 DNA 双链断裂、染色体畸变、姐妹染色体交换及细胞死亡。对小细胞肺癌的疗效显著,为小细胞肺癌化疗的首选药物。替尼泊苷的脂溶性高,易通过血脑屏障,为脑瘤的首选药物。二者结构式为:



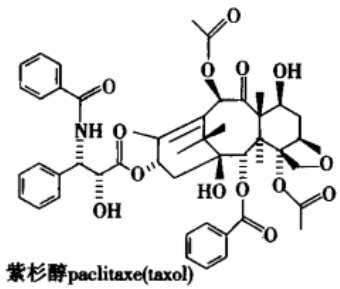
R= CH3 依托泊苷
R= S 替尼泊苷

2.5.4.4 紫杉醇类

紫杉醇是从红豆杉植物紫杉的树干和树皮中提取开发得到的一种二萜类化合物，于1993年最早在美国上市，主要用于治疗晚期卵巢癌和卡波济肉瘤，其疗效确切，不良反应小。

(1)紫杉醇

紫杉醇可促进微管装配，抑制微管的解聚，处于聚合状态的微管蛋白是其作用靶点，可妨碍纺锤体的形成，阻止细胞的正常分裂。其化学名称为5β,20-环氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六羟基紫杉烷-11-烯-9-酮-4,10-二乙酸酯-2-苯甲酸酯-13-[(2′R,3′S)-N-苯甲酰-3-苯基异丝氨酸酯，分子式为 $C_{47}H_{51}NO_{14}$，结构式为：

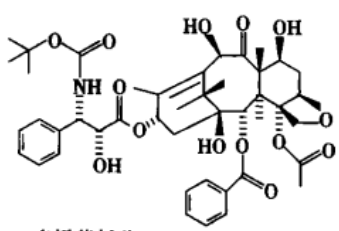


紫杉醇paclitaxe(taxol)

紫杉醇为白色结晶性粉末，无臭，无味。在甲醇、乙醇、氯仿中溶解，在乙醚中微溶，在水中几乎不溶，熔点为208～210 ℃。

(2)多烯紫杉醇

多烯紫杉醇又名紫杉特尔，是用10-去乙酰浆果赤霉素进行半合成得到的另一个紫杉烷类抗肿瘤药物，其水溶性比紫杉醇好，细胞毒作用强于紫杉醇(1.3～12倍)，抗瘤谱更广。其结构式如下：

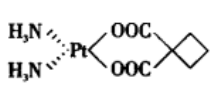


多烯紫杉醇Docetaxel(Taxotere)

多烯紫杉醇化学名称为5β,20-环氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六羟基紫杉烷-11-烯-9-酮-4,10-二乙酸酯-2-苯甲酸酯-13-[(2′R,3′S)-N-苯甲酰-3-苯基异丝氨酸酯，分子式 $C_{43}H_{53}NO_{14}$，为白色结晶性粉末，比旋度 −36°(c=0.74，乙醇)。易溶于乙醇，丙酮，乙醚，苯等有机溶剂。

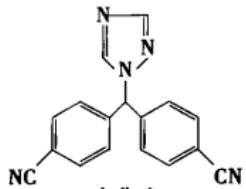
2.5.5 其他

顺铂对动物肿瘤有强烈的抑制作用，引起人们对金属配合物抗肿瘤药的研究兴趣，合成了大量金属配合物，其中以铂的配合物研究最多，如卡铂、奥沙立铂等。



卡铂

另外某些妇科肿瘤与体内雌性激素水平过高有关，雌性激素受体拮抗体可阻断雌激素对受体的作用，达到治疗这些肿瘤的目的。如他莫昔芬，来曲唑、丙亚胺等。



来曲唑

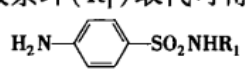
习　题

1. 请简述抗肿瘤药物的作用机制。
2. 请简述生物烷化剂的药用机理与分类。
3. 简述嘌呤类拮抗物的结构特点与性质。
4. 比较抗肿瘤抗生素与其他抗生素类药物，分析其异同。

2.6　磺胺类药物

磺胺类药是 20 世纪 30 年代发现的能有效防治全身性细菌性感染的第一类化学药物，抗菌谱广，对大多数革兰氏阳性和许多革兰氏阴性细菌有效。磺胺类药物通过竞争性抑制叶酸代谢循环中的对氨基苯甲酸而抑制细菌性增殖。但是细菌对各种磺胺类药物的敏感性都相同，对一种磺胺类耐药意味着对所有的磺胺类药物具有耐药性。

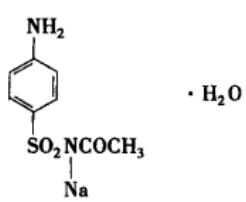
磺胺类药是人工合成的氨苯磺胺衍生物，其母体为对氨基苯磺酰胺（又称磺胺），氨苯磺胺分子中的磺酰胺基上一个氢原子被杂环（R_1）取代可得到，其结构式为：



近年来由于抗生素及其他合成抗菌药物的迅速发展，磺胺类药物的临床应用已大为减少。而磺胺类药物只能抑制细菌生长，并不能杀灭病菌，因此大多数磺胺类药物已被淘汰。但由于磺胺药有对某些感染性疾病（如流脑、鼠疫）具有良好的疗效，并且使用方便、性质稳定、价格低廉等优点，故在抗感染的药物中仍占一定地位。目前仍在应用的磺胺类药物有磺胺醋酰钠、磺胺嘧啶和磺胺甲噁唑等。

2.6.1　磺胺醋酰钠

磺胺醋酰钠与 PABA 竞争，抑制二氢叶酸合成酶，可使微生物因叶酸供应障碍而死亡。主要用于结膜炎、沙眼等眼部感染。其分子式为 $C_8H_{10}N_2O_3S$，化学名称为 N-[（4-氨基苯基）-磺酰基]-乙酰胺钠-水合物，其结构式如下：

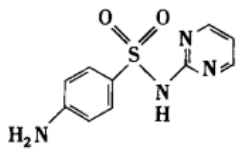


该药物呈白色结晶性粉末,无臭,味微苦,有特殊酸味。在水中易溶,略溶于乙醇,几乎不溶于氯仿或苯,溶于稀矿酸或氢氧化碱溶液,熔点为 179 ~ 184 ℃。遇光和接触氧气后容易变色。

2.6.2 磺胺嘧啶

磺胺嘧啶为治疗全身感染的中效磺胺药物,抗菌谱广,对大多数革兰氏阳性菌和阴性菌均有抑制作用,对脑膜炎双球菌、肺炎链球菌、淋球菌、溶血性链球菌的抑制作用较强,能通过血脑屏障渗入脑脊液。临床主要用于流脑,为治疗流脑的首选药物。

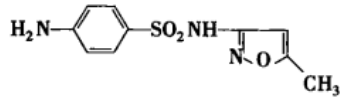
磺胺嘧啶化学名称为 N-2-嘧啶基-4-氨基苯磺酰胺,分子式为 $C_{10}H_{10}N_4O_2S$,分子结构如下:



该药物呈白色或淡黄色结晶性粉末,无臭,无味。溶于稀盐酸,微溶于乙醇或丙酮,几乎不溶于水,易溶于氢氧化碱溶液或氨溶液,熔点:252 ~ 258 ℃。钠盐为白色结晶性粉末,无臭,味微苦,遇光后颜色渐变暗。

2.6.3 磺胺甲噁唑

磺胺甲噁唑又名磺胺甲基异噁唑或新诺明,化学名为 4-氨基-N-(5-甲基-3-异噁唑基)苯磺酰胺,分子式为 $C_{10}H_{11}N_3O_3S$,其结构式为:



该药物为白色结晶性粉末,无臭,味微苦。在水中几乎不溶,易溶于丙酮。两性化合物,在稀盐酸、氢氧化钠试液和氨试液中易溶。熔点为 168 ~ 172℃。具有芳伯氨基,会发生重氮化-偶合反应,生成橙红色沉淀。

习 题

1. 简述磺胺嘧啶的结构特点与性质。
2. 简述磺胺类药物的抗菌机理。

2.7 抗寄生虫药物

抗寄生虫药主要是指用于杀灭、驱除和预防寄生于宿主(人和动物)体内的各种寄生虫的药物。随着奎宁、磺胺等化学合成抗寄生虫药物的出现,化学合成抗寄生虫药物成为化学治疗药物中发展最早的一类。随着新技术和方法的应用,抗寄生虫病药物不断更新,化学合成及半合成药物成为抗寄生虫药物的主流和研究方向。针对不同的寄生虫主要有驱肠虫药、抗血吸虫药和抗疟原虫药。

2.7.1　驱肠虫药

驱肠虫药是用于将蛔虫、钩虫、蛲虫杀死或排出体外的药物，此类药物应对肠寄生虫具有高度的选择性，人体吸收少，毒性较低，对胃肠道黏膜的刺激性小。其基本作用方式为麻痹虫体神经肌肉系统，使其失去附着肠壁的能力而被排出体外。目前临床上使用的药物按化学结构，主要有以下几类：

2.7.1.1　哌嗪类

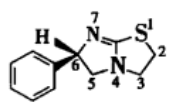
哌嗪类的代表药物为哌嗪，临床上用其己二酸盐、枸橼酸盐和磷酸盐。哌嗪具有抗胆碱作用，能阻断虫体神经冲动的传导，使虫体肌肉松弛，不能附着在宿主肠壁上而被排出体外。哌嗪在体内可被迅速吸收代谢，且虫体在麻痹前不呈现兴奋作用，因此安全性较高。其化学名称为对二氮己环，其结构式如下：



哌嗪药物为白色结晶，具有氨的气味，有强吸湿性。溶于水、甲醇、乙醇，微溶于苯、乙醚。熔点为 109.6 ℃，沸点 148.5 ℃。

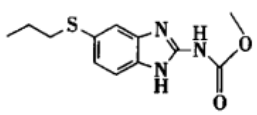
2.7.1.2　咪唑类

咪唑衍生物类驱虫药主要有左旋咪唑和苯并咪唑类药物。左旋咪唑能抑制虫体肌肉琥珀酸脱氢酶的活动，使肌肉发生持续性收缩而麻痹，主要用于驱蛔虫及钩虫。左旋咪唑由消旋四咪唑与 d-樟脑-10-磺酸环合，再水解成盐而得。或由 DL-四咪唑经拆分，用烧碱中和，得到 L-四咪唑，最后成盐而得。其结构式为：



熔点为 60 ~ 61.5 ℃，旋光度(α) −124° ±2°(20 ℃)。左旋体活性较混旋体高一倍，而毒性并不增加。其盐酸盐为白色或类白色针状结晶或结晶性粉末，无臭，味苦，易溶于水、乙醇，微溶于氯仿，难溶于丙酮，熔点为 227 ~ 229 ℃。

保留左旋咪唑分子中的咪唑环使其与苯环并合，将氢化噻唑环打开，就可得到阿苯达唑、甲苯达唑等苯并咪唑类驱肠虫药。阿苯达唑化学名称为[(5-丙硫基)-1H-苯并咪唑-2-基]氨基甲酸甲酯。其结构式为：

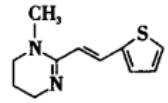


该药物的性状为白色或类白色粉末，无臭，无味。溶于大多数有机溶剂，在水中不溶，溶于冰醋酸，熔点为 208 ~ 210 ℃。

2.7.1.3　嘧啶类

嘧啶类驱虫药主要有噻嘧啶和奥克太尔，该类药物通过抑制胆碱酯酶，使虫体的神经肌肉强烈收缩并导致痉挛性麻痹，使其丧失活动能力而被排出体外。噻嘧啶分子式为 $C_{11}H_{14}N_2S$，

其结构式如下

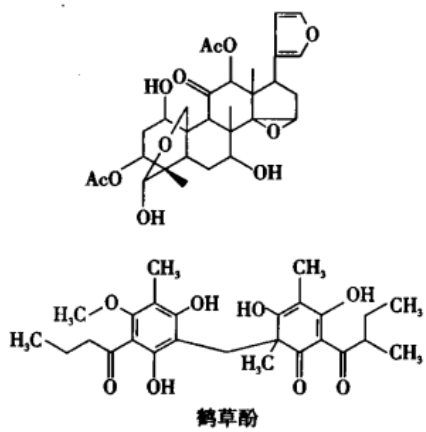


临床用药为双羟萘酸噻嘧啶，分子式为 $C_{11}H_{14}N_2S \cdot C_{23}H_{16}O_6$，淡黄色粉末，无臭，无味。在 N,N 二甲基甲酰胺中略溶，在乙醇中极微溶解，在水中几乎不溶。熔点为 262～266℃（分解）。

2.7.1.4 植物类提取药物

二萜类驱虫药的代表为从楝科植物川楝或苦楝的果实中提取得到的四环三萜类的川楝素。我国科学家从蔷薇科植物仙鹤草根芽中提取的有效成分鹤草酚，能迅速穿透绦虫体壁，使虫体痉挛而死。

川楝素分子式为 $C_{30}H_{38}O_{11}$，白色结晶粉末，熔点为 244～245 ℃（分解）。旋光度为 -13.1°（c=1.75，丙酮）。易溶于吡啶、丙酮、乙醇、甲醇等，微溶于氯仿、苯，几乎不溶于石油醚及水。本品结构式如下：



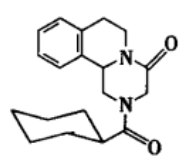
鹤草酚

2.7.2 抗血吸虫药

血吸虫病是全世界流行最广，危害人民健康最严重的寄生虫病。抗血吸虫药可以分为锑剂和非锑剂两类，锑剂主要有酒石酸锑钾，由于毒性较大应用较少，非锑剂药物主要有吡喹酮、硝硫氰胺及其衍生物硝硫氰酯。

2.7.2.1 吡喹酮

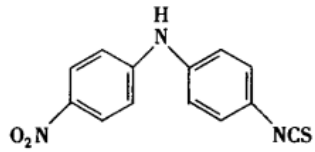
吡喹酮化学名称为 2-（环己甲酰基）-1,2,3,6,7,11b-六氢-4H-吡嗪并[2,1-a]异喹啉-4-酮，结构式为：



吡喹酮为白色或类白色结晶性粉末，几乎无臭，味微苦，有吸湿性。在氯仿中易溶，溶于乙醇，不溶于乙醚或水，熔点为 136 ~ 141 ℃。

2.7.2.2　硝硫氰胺

硝硫氰胺又名硝二苯胺异硫氰，为合成的一种抗血吸虫病药，化学名称为 4-硝基-4′-异硫氰基二苯胺，分子式 $C_{13}H_9N_3O_2S$，结构式为：



黄色结晶粉末，为柠檬黄色粉末或橙色结晶，无臭、无味。溶于二甲基亚砜、二甲基乙酰胺，微溶于丙酮、氯仿、苯、乙醇，不溶于水。熔点为 198 ~ 201 ℃。

2.7.3　抗疟原虫药

疟疾是受疟原虫感染的雌性蚊子传染的疾病，引起疟疾的疟原虫大约有近百种，其中 4 种可在人体引起疟疾，它们是：①恶性疟原虫；②间日疟原虫；③三间疟原虫；④卵形疟原虫。按结构可以将预防治疗疟疾的药物分为喹啉类，青蒿素类和嘧啶类。

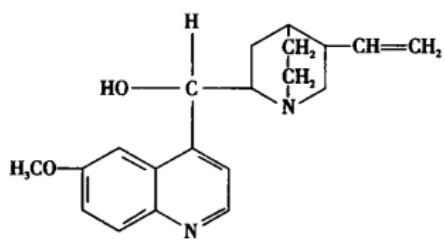
2.7.3.1　喹啉类

喹啉类抗疟药物历史悠久、种类繁多，按其结构可以进一步分为 4-喹啉甲醇类、4-氨基喹啉类、和 8-氨基喹啉类。

(1) 奎宁

奎宁是 4-氨基喹啉类的代表药物，是从茜草科植物金鸡纳树皮中提取分离得到的一种生物碱，它对红细胞内期的疟原虫有较强的杀伤作用。奎宁与四环素的复方制剂为十分有效的抗疟药。对于具有多重耐药性的疟原虫，奎宁和氯林可霉素的复方制剂使用 3 天后，治愈率高达 90%。

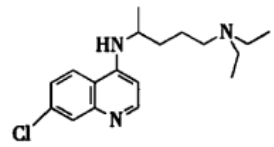
奎宁化学名称为 6-甲氧基-2(5-乙烯基-2-奎宁环基)-4-喹啉甲醇，结构式如下：



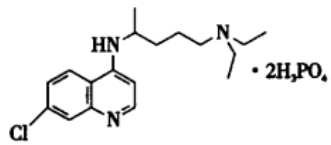
白色结晶性粉末或颗粒状，无臭，味微苦，微溶于水和甘油，微溶于乙醇、氯仿和乙醚，熔点为 173 ℃，旋光度为 229° ~ 233°。

(2) 氯喹

具有氨基侧链的喹啉化合物是抗疟药的基本有效基团，将碱性侧链引入 4-氨基喹啉衍生物获得了对裂殖原虫具有明显速效杀虫作用的药物，其中最为突出的为氯喹。



临床常用氯喹磷酸盐磷酸氯喹，化学名称为 N4-(7-氯-4-喹啉基)-N1，N1-二乙基-1，4-戊二胺二磷酸盐，结构式为



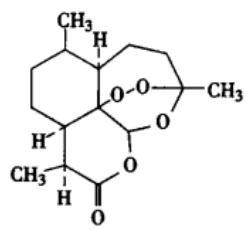
磷酸氯喹为白色结晶性粉末，无臭，味苦，遇光渐变色，在水中易溶，水溶液呈酸性，pH = 3.5 ~ 4.5。在乙醇、氯仿、乙醚或苯中几乎不溶，熔点 193 ~ 196 ℃。

2.7.3.2 青蒿素类

青蒿素是我国科学家于 1971 年首次从菊科植物黄花蒿中提取的新型结构的倍半萜内酯，具有十分优良的抗疟作用。由于口服活性低、溶解度小、复发率高等缺点，各国科学家相继合成或半合成了大量衍生物。其中将 C-10 位羰基还原得到二氢青蒿素抗鼠疟作用比青蒿素强 1 倍。将二氢青蒿素醚化得到蒿甲醚、蒿乙醚。蒿甲醚对疟原虫红细胞内期裂殖体有较强的杀灭作用，与氯喹几乎无较差耐药性。

(1) 青蒿素

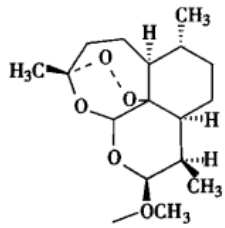
青蒿素别名黄花蒿素、黄蒿素，化学名称(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 12S, 12aR) - 八氢-3, 6, 9-三甲基-3, 12-桥氧-12H-吡喃[4, 3-j]-1, 2-苯并二塞平-10(3H)-酮分子式 $C_{15}H_{22}O_5$，结构式为



无色针状晶体，味苦。在丙酮、醋酸乙酯、氯仿、苯及冰醋酸中易溶，在乙醇和甲醇、乙醚及石油醚中可溶解，在水中几乎不溶。熔点为 156 ~ 157 ℃，比旋度为 +75°至 +78°结构中含有过氧键，遇碘化钾试液氧化析出碘，加淀粉指示剂显紫色。含内酯结构，加氢氧化钠水溶液加热后水解，遇盐酸羟铵试液及三氯化铁液生成深紫红色的异羟酸铁。

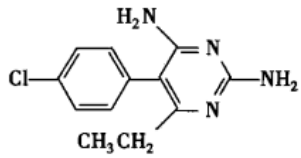
(2) 蒿甲醚

蒿甲醚为对青蒿素进行改造得到的半合成抗疟药物，有 α 和 β 两种构型，α 型为黏性油状物，固化后熔点为 97 ~ 100 ℃，β 型为无色片状结晶，熔点 86 ~ 88 ℃。其结构式如下



2.7.3.3　嘧啶类

由于2,4-二氨基嘧啶能抑制疟原虫的二氢叶酸还原酶,因此这类嘧啶类衍生物可以用作抗疟药物,临床上乙胺嘧啶应用较多,多用作预防药物,其结构式如下:



白色结晶性粉末,无臭,无味。微溶于乙醇、氯仿,不溶于水,弱酸性,能在稀酸中溶解。硫酸盐略溶于冷水,溶于热水,熔点为 239 ~ 242 ℃。分子中含共价氯原子,与碳酸钠灼烧后,水溶液显氯原子反应。

习　题

1. 简述驱肠虫类药物的药物机理。
2. 请写出青蒿素类药物的结构特点与性质。

参考文献

[1] 芦金荣,周萍. 化学药物[M]. 南京:东南大学出版社,2006.
[2] 顾觉奋. 非典型 β - 内酰胺类抗生素[J]. 江苏药学与临床研究,2003,11(3):34 - 36.
[3] 尤启冬,彭司勋. 药物化学[M]. 北京:化学工业出版社,2004.
[4] 王质明,实用药物化学[M]. 北京:化学工业出版社,2004.
[5] 徐文方,药物化学[M]. 北京:高等教育出版社,2006.
[6] 赵虎,药物化学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003.

第3章 分离材料的分类

3.1 固体分离材料的分类、结构和特性

具有药用功能的天然产物有效成分和合成药物成分通常存在于比较复杂的体系中，需要对它们进行分离和纯化后才能制成药物制剂用于临床治疗。采用固体分离材料（特别是吸附材料）将这些药用成分有效地从复杂体系中分离纯化出来，是制备药物制剂的有效手段之一，且具有高效、成本低、操作简单灵活的特点，是实用和重要的分离技术之一。固体分离材料是实现该技术的关键，因此研究和开发各种固体分离材料成为目前分离领域的热点之一。

3.1.1 按分离操作工艺的不同分类

3.1.1.1 固体过滤材料

过滤是利用物质的溶解性差异，用多孔性介质截留固体而让液体通过，将固体与液体分离的一种方法。过滤的目的一是除去不溶的杂质，二是收集固体产物或结晶成品。

过滤材料种类很多，有天然矿物滤料、合金滤料、合成高分子滤料以及复合滤料。但是，一般来说，过滤只能进行粗分离，且分离的体系是非均相物系。

3.1.1.2 固体吸附分离材料

吸附是利用一种物质（吸附剂）与另一种物质（吸附质）接触时，吸附质被吸附剂表面所固着，使两相中浓度发生变化的过程。理论上一切固体表面都具有吸附作用，但在实际应用中，常常有不同的气（液）体混合体系及不同的净化度要求，因而对吸附分离材料一般都有如下的性能要求。

（1）大的比表面积

在气（液）吸附过程中，气（液）体在吸附材料的颗粒上的吸附多为物理吸附，即所有气（液）体都会与吸附材料固体表面之间存在范德华吸附，这种吸附通常只发生在固体表面几个分子直径的厚度区域，单位体积固体表面所吸附的气（液）体量非常小，因此作为吸附分离材料，必须有足够大的比表面积来弥补这一不足。

（2）较高的强度和耐磨性

吸附材料的颗粒本身的质量小，在分离过程中由于气（液）体的反复冲刷以及压力的频繁变化，有时还会有较高温度的变化，因此如果材料没有足够的机械强度和耐磨性，在实际运用过程中可能会破碎粉化。除了破坏吸附床层的均匀性，使分离效果下降外，生成的粉末还会堵塞管道和阀门，使整个分离装置的生产能力大幅度下降。

（3）颗较大小均匀

吸附材料的外形通常为球形或短棒形，也有无定形态的。吸附材料的颗粒大小均匀，使流

体通过床层时分布均匀，避免产生流体的返混现象，提高分离效果，而且吸附材料的颗粒大小及形状还会影响固定床的压力降。

(4)具有一定的吸附分离能力

使用吸附材料的目的在于实现工艺上对混合气(液)体分离的要求。吸附材料均应有在某一特定条件下对气(液)体吸附分离的能力。

(5)具有一定的商业规模及合理的价格

所用吸附材料应具有广阔的应用范围和合理的价格，并且便于产业化推广。

3.1.1.3　膜分离材料

膜分离技术被认为是21世纪最有前途、最有发展前景的高新技术之一。膜分离过程作为一门新型的分离、浓缩、提纯技术，是以外界能量为动力，凭借各组分在膜中传质的选择性差异，对多组分流体物质进行分离、分级、提纯和富集的方法。

膜分离技术按被分离物质相对分子量的大小可分为微滤(≥0.1 μm)、超滤(10～100 nm)、纳滤(1～10 nm)、反渗透(≤1 nm)，医药特别是中药领域主要是应用微滤和超滤两种分离方法。微滤膜分离技术处理中药水溶液，可除去大量亚微粒、微粒及絮状沉淀，为超滤提供可靠的预处理。而超滤膜分离技术是一种以多孔性半透膜作为分离介质的膜分离技术，具有分离不同分子量分子的功能。

膜材料是膜分离技术的核心，膜材料的性质直接影响膜的物化稳定性和分离渗透性能。不同的膜分离过程和分离任务对膜材料有不同的要求，但一般都有成膜性、热稳定性、化学稳定性以及抗污性等方面的要求。因而，一种分离膜有无实用价值，主要看是否符合以下几点：

- 高的截留率(或分离系数)和高的透水性；
- 强的抗物理、化学和生物侵蚀的性能；
- 好的柔韧性和足够的机械强度；
- 抗污染性能好，使用寿命长，适用pH值范围广；
- 运行操作压力低；
- 成本合理，制备简单，便于工业化生产；
- 耐压致密性好，具有化学稳定性，能在较高温度下使用。

根据膜的形态结构，膜材料可以分为多孔膜和非多孔膜。其中，多孔膜又分为对称膜和非对称膜。对称膜，又称均质膜或各向同性膜，指各向均质的致密或多孔膜，物质在膜中各处的渗透速率相同。非对称膜，又称各向异性膜，一般由一层极薄的多孔皮层或致密皮层(决定分离效果和传递速率)和一个厚得多的多孔支撑层(主要起支撑作用)组成。非对称膜又分为两类：一类为整体不对称膜(膜的皮层和支撑层为同一种材料)，另一类为复合膜(膜的皮层和支撑层为不同种材料)。

根据材料性质，膜材料又可以分为有机高分子膜和无机膜两大类。有机高分子膜材料是指起分离作用的活性层为有机高分子材料，无机膜材料的活性分离层则为无机金属、金属氧化物、陶瓷、玻璃、无机高分子材料等。

有机高分子材料种类繁多，有纤维素衍生物类、聚酰胺类、聚砜类、聚烯烃类以及含硅含氟聚合物等，目前应用最广。无机膜也有很多优点，如：①化学稳定性好，能耐酸、碱、有机溶剂，抗微生物的能力强；②机械强度大；③耐高温，一般均可在400℃下操作；④孔径分布窄，分离率高。缺点是造价高，单位体积中的膜面积低。目前主要在高分子膜材料不能使用的场合下

应用。

膜分离过程是在常温下操作,没有相变化,能耗低,分离效率高,适合用于对中药提取液的精制纯化,并可与其他分离方法(如高速离心法、醇处理法等)结合用于中药液体制剂的分离、提取和浓缩,而且还可用于除菌、除热原。朱才庆等用超滤膜分离纯化夏天无总碱,具有较好的膜分离效果,制备的夏天无注射液澄清、色泽好,显示出更强的药效作用。关海君等用无机陶瓷膜分离纯化大豆异黄酮,效果良好。

但是,膜分离技术在医药特别是天然产物分离提纯中的应用刚刚起步,还远不能满足天然产物发展的需要,而且由于对天然产物认识不足,加上膜价格较高、易被天然产物混合体系中胶质等杂质污染,因此在天然产物生产中的应用还不够广泛。所以应大力开发新材料,降低膜成本,加强对中药有效成分研究,使先进的分离技术尽快在中药制药行业中推广应用。

3.1.1.4 分子印迹聚合物分离材料

分子印迹聚合物是将功能单体在模板分子(印迹分子)存在下,交联聚合,然后洗脱除去模板分子制得的聚合物。它在空间结构和功能基排布上具有与目标分子互补结构的空穴,对模板分子具有"记忆"功能,从而对目标分子具有可预定的选择性。它不仅具有生物识别材料独特的专一性,而且具有化学识别材料高度的稳定性。利用分子印迹聚合物来分离、筛选、纯化化合物的技术称为分子印迹技术。

由于分子印迹聚合物具有选择性强、化学性质稳定、对环境的耐受性好和制备简单等优点,目前在天然产物的分离提纯方面得到了越来越多的关注。向海艳等合成白藜芦醇分子印迹聚合物,并对中药虎杖提取液活性成分进行分离,得到良好的效果。朱秀芳等以氢化阿魏酸为假模板制备印迹聚合物,用于川芎水提液中阿魏酸的提取分离,获得较好结果。

研究显示,这些固体分离材料在天然产物和医药领域提取分离方面具有广阔的应用前景。但是,由于医药有效成分复杂,分子印迹材料还存在着不同层次的局限性,特别是现在很多还是处在实验室研究阶段。如何应用到医药生产实际中去,是目前需要解决的主要问题。

3.1.2 按照材料的组成结构的不同分类

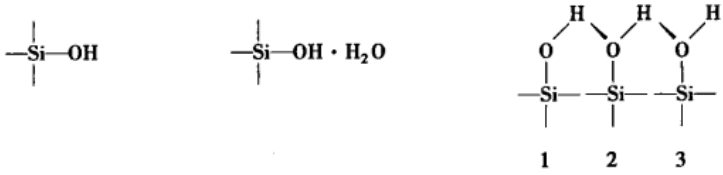
无机分离材料大多数是天然的无机矿物,这类矿物往往同时具有离子交换性能和吸附性能。有机高分子分离材料种类很多,应用范围很广,这类材料不但能像无机材料那样通过阳离子交换和孔径选择性吸附分离物质,而且吸附作用包括整合、阴离子与阳离子间的电荷相互作用、化学键合、范德华力、偶极-偶极相互作用、氢键等无机材料不可比拟的优点。最常用的高分子材料包括离子交换树脂以及在它基础上发展起来的吸附树脂,腐殖酸吸附剂也可归入该类。

3.1.2.1 无机类分离材料

(1)硅胶

硅胶是一种坚硬、无定形链状和网状结构的多孔性物质,分子中具有硅氧烷的交链结构,同时在颗粒表面又有很多硅醇基,分子式为 $SiO_2 \cdot nH_2O$,为一种亲水性的极性吸附剂。它是用硫酸处理硅酸钠的水溶液,生成凝胶,并将其水洗除去硫酸钠后经干燥,便得到玻璃状的硅胶,它主要用于干燥、气体混合物及石油组分的分离等。工业上用的硅胶分成细孔硅胶、粗孔硅胶和介于两者之间的中孔硅胶。习惯上将平均孔径在 1.5 ~ 2.0 nm 以下的硅胶称为细孔硅胶,平均孔径在 4.0 ~ 5.0 nm 以上的硅胶称为粗孔硅胶。粗孔硅胶在相对湿度饱和的条件下,

吸附量可达吸附剂重量的80%以上，而在低湿度条件下，吸附量大大低于细孔硅胶。



硅醇基　　水合硅醇基　　硅醇基示意图

硅胶的吸附是因其表面具有很多硅醇基团，通过硅原子上—OH基团与极性化合物或不饱和化合物形成氢键而吸附，可有三种类型的羟基，如图所示，其中1为束缚型，2为活泼型，3为游离型。羟基可与溶质分子形成氢键而产生吸附作用，其吸附能力为2>3>1。硅胶的吸附能力与其含水量有关，含水多者硅胶中大部分羟基与水分子形成氢键结合，从而减少了对组分分子的吸附能力。硅胶也能吸附水分而成为水合硅醇基，从而降低其吸附能力，但是当硅胶加热到100℃左右时能可逆地失去水分而增加活性。当游离水含量高达17%以上时，硅胶的吸附能力极低，因而只能作为分配色谱的载体使用。对硅胶的活化，当硅胶加热至100～110℃时，硅胶表面因氢键所吸附的水分即能被除去。当温度升高至500℃时，硅胶表面的硅醇基也能脱水缩合转变为硅氧烷键，从而丧失了因氢键吸附水分的活性，就不再有吸附剂的性质，虽用水处理后亦不能恢复其吸附活性。所以硅胶的活化不宜在较高温度进行。

硅胶是一种酸性吸附剂，适用于中性或酸性成分的层析，能用于分离极性化合物，也能用于分离非极性化合物，如：芳香油、萜类、甾类、生物碱、强心苷、蒽醌类、酸性、酚性化合物、氨基酸以及一系列合成产物。同时硅胶又是一种弱酸性阳离子交换剂，其表面上的硅醇基能释放弱酸性的氢离子，当遇到较强的碱注化台物，则可因离子交换反应而吸附碱性化合物。

(2)活性炭

在生产中应用的活性炭的种类很多，一般都制成粉末状或颗粒状。活性炭具有不规则的石墨结构，比表面积非常大，有的甚至超过2 000 m^2/g，所以活性炭是一种优良的吸附剂。制备活性炭的原料很多，诸如木材、纸浆和褐煤等。将炭质材料在绝氧的条件下，600℃进行加热即可炭化，然后进行活化。活化方法可分为两大类，即药剂活化法和气体活化法。药剂活化法就是在原料里加入氯化锌、硫化钾等化学药品，在非活性气氛中加热进行炭化和活化。气体活化法是把活性炭原料在非活性气氛中加热，通常在700℃以下除去挥发组分以后，通入水蒸气、二氧化碳、烟道气、空气等，并在700～1 200℃温度范围内进行反应使其活化。常用的活性炭有两种类型：一种为颗粒状活性炭，其粒径在0.1～1.0 nm之间；另一种是粉末状活性炭，其粒径在50～100 μm之间。

颗粒状活性炭在使用一段时间后，吸附了大量吸附质，逐步趋向饱和并丧失工作能力，此时应进行更换或再生。再生是在吸附剂本身的结构基本不发生变化的情况下，用某种方法将吸附质从吸附剂微孔中除去，恢复它的吸附能力。活性炭的再生方法主要有：加热再生法和化学再生法。

活性炭是使用较多的一种非极性吸附剂。一般需要先用稀盐酸洗涤，其次用乙醇洗，再以水洗净，于80℃干燥后即可供层析用。层析用的活性炭，最好选用颗粒活注炭，若为活性炭细粉，则需加入适量硅藻土作为助滤剂一并装柱，以免流速太慢。活性炭主要且于分离水溶性成分，如氨基酸、糖类及某些苷。活性炭的吸附作用，在水溶液中最强，在有机溶剂中则较低弱。故水的洗脱能力最弱，而有机溶剂则较强。例如乙醇-水进行洗脱时，则随乙醇浓度的递增而

洗脱力增加。活性炭对芳香族化合物的吸附力大于脂肪族化合物，对大分子化合物的吸附力大于小分子化合物。利用这些吸附性的差别，可将水溶性芳香族物质与脂肪族物质分开，单糖与多糖分开，氨基酸与多肽分开。

(3)沸石分子筛

沸石分子筛又称合成沸石或分子筛，其化学组成通式为：$[M_2(I)M(II)]O \cdot Al_2O_3 \cdot nSiO_2 \cdot mH_2O$ 式中 $M_2(I)$ 和 M(II) 分别为为一价和二价金属离子，多半是钠和钙，n 称为沸石的硅铝比，硅主要来自于硅酸钠和硅胶，铝则来自于铝酸钠和 $Al(OH)_3$ 等，一般 $n=2\sim10$，$m=0\sim9$。因其组成中含有结合水，在加热脱水后，其骨架结构的形状保持不变，而且形成许多大小相同的“空腔”，空腔之间又有许多直径相同的微孔相连，形成均匀的、数量级为分子直径大小的孔道，因而能将比孔道直径小的物质分子吸附在空腔内，而把比孔道直径大的物质分子排斥在外，从而使分子大小不同的混合物得以分开，起着筛分分子的作用。

分子筛是一种笼形孔洞骨架的晶体，经脱水后空间十分丰富，具有很大的内表面积，可以吸附相当数量的吸附质。同时其内晶表面高度极化，晶穴内部有很大的静电场在起作用，微孔分布单一均匀并具有普通分子般大小，易于吸附和分离不同物质的分子。分子筛吸附的显著特征之一，就是它的吸附选择性能。与其他吸附剂相比，分子筛还具有特殊的吸附性能，即在低分压或低浓度、高温下仍有很高的吸附量，这是其他吸附剂所不及的。

分子筛有天然沸石和合成沸石两种。①天然沸石大部分由火山凝灰岩和凝灰质沉积岩在海相或湖相环境中发生反应而形成。目前已发现有 1 000 多种沸石矿，较为重要的有 35 种，常见的有斜发沸石、丝光沸石、毛沸石和菱沸石等。主要分布于美、日、法等国，中国也发现有大量丝光沸石和斜发沸石矿床，日本是天然沸石开采量最大的国家。②因天然沸石受资源限制，从 20 世纪 50 年代开始，大量采用合成沸石。

合成沸石有均匀的孔径，如 0.3 nm、0.4 nm、0.5 nm、1 nm 细孔。有 0.4 nm 孔径的沸石可吸附甲烷、乙烷，而不吸附三个碳以上的正烷烃。它已广泛用于气体吸附分离、气体和液体干燥以及正异烷烃的分离。

(4)碳分子筛

碳分子筛的原料为椰子壳、煤炭、酚醛树脂等，第一步先经加工后粉化，然后与基料揉合，基料主要是增加强度，防止破碎粉化的材料；第二步是活化造孔，在 600～1 000℃温度下通入活化剂，常用的活化剂有水蒸气、二氧化碳、氧气以及它们的混合气，它们与较为活泼的无定型碳原子进行热化学反应，以扩大比表面积逐步形成孔洞活化造孔时间从 10～60 min 不等；第三步为孔结构调节，利用化学物质的蒸气：如苯在碳分子筛微孔壁进行沉积来调节孔的大小，使之满足要求。

实际上也是一种活性炭，它与一般的碳质吸附剂不同之处，在于其微孔孔径均匀地分布在一狭窄的范围内，微孔孔径大小与被分离的气体分子直径相当，微孔的比表面积一般占碳分子筛所有表面积的 90% 以上。碳分子筛的孔结构主要分布形式为：大孔直径与碳粒的外表面相通，过渡孔从大孔分支出来，微孔又从过渡孔分支出来。在分离过程中，大孔主要起运输通道作用，微孔则起分子筛的作用。碳分子筛在空气分离制取氮气领域已获得了成功，在其他气体分离方面也有广阔的前景。

(5)氧化铝

氧化铝直接由氢氧化铝高温脱水而得，可作吸附剂或催化剂的载体，是色谱中常用的吸附

剂之一。氧化铝可能带有碱性(因其中可混有碳酸钠等成分),对于分离一些碱性中草药成分,如生物碱类的分离颇为理想。但是碱性氧化铝不宜用于醛、酮、醋、内酯等类型的化合物分离。因为有时碱性氧化铝可与上述成分发生次级反应。除去氧化铝中绚碱性杂质可用水洗至中性,称为中性氧化铝。中性氧化铝仍属于碱性吸附剂的范畴,本适用于酸性成分的分离。用稀硝酸或稀盐酸处理氧化铝,不仅可中和氧化铝中含有的碱性杂质,并可使氧化铝颗粒表面带有 NO_3^- 或 Cl^- 的阴离子,从而具有离于交换剂的性质,适合于酸性成分的层析,这种氧化铝称为酸性氧化铝。供层析用的氧化铝,用于拄层析的,其粒度要求在 100 ~ 160 目之间。粒度大子 100 目,分离效果差:小于 160 目,溶液流速大慢,易使谱带扩散。样品与氧化铝的用量比,一般在 1:(20 ~ 50)之间层析柱的内径与柱长比例在 1:(10 ~ 20)之向。在用溶剂冲洗柱时,流速不宜过快,洗脱液的流速一般以每 0.5 ~ 1 h 内流出液体的毫升数与所用吸附剂的重量(克)相等为合适。

3.1.2.2　有机类分离材料

(1)凝胶

凝胶主要用于层析中,是一种不带电的具有三维空间的多孔网状结构,是呈珠状颗粒的物质,每个颗粒的细微结构及筛孔的直径均匀一致,小的分子可以进入凝胶网孔,而大的分子则排阻于颗粒之外。当含有分子大小不一的混合物的样品加到用此类凝胶颗粒装填而成的层析柱上时,这些物质即随洗脱液的流动而发生引动。大分子物质沿凝胶颗粒间隙随洗脱液移动,流程短,移动速率快,先被洗出层析柱;而小分子物质可通过凝胶网孔进入颗粒内部,然后再扩散出来,故流程长,移动速度慢,最后被洗出层析柱,从而使样品中不同大小的分子彼此获得分离。如果两种以上不同相对分子质量的分子都能进入凝胶颗粒网孔,由于它们被排阻和扩散的程度不同,在凝胶柱中所经过的路程和时间也不同,从而彼此也可以分离开来。

凝胶的骨架是线状的高分子化合物,线与线之间交联连接,因此凝胶不溶于水,并在水中有较大的膨胀度。不同的凝胶机械性能不同,可分为两大类:一类是以水为洗脱液的用于生物大分子分离纯化的凝胶,如天然琼脂糖凝胶、人工合成的聚丙酰胺凝胶等;另一类为以有机溶剂为洗脱剂的凝胶,如交联聚苯乙烯、氧化锌交联的氯丁橡胶等,主要用于分离分析小分子、有机多聚物。

1)交联葡聚糖凝胶

葡聚糖凝胶 sephadex G 交联葡聚糖的商品名为 sephadex,不同规格型号的葡聚糖用英文字母 G 表示,G 后面的阿拉伯数字为凝胶吸水值的 10 倍。例如,G-25 为每 1 g 凝胶膨胀吸水 2.5 g,同样 G-200 为每 1 g 干胶吸水 20 g。交联葡聚糖凝胶的种类有 G-10、G-15、G-25、G-50、G-75、G-100、G-150 和 G-200。因此,"G"反映了凝胶的交联程度、膨胀程度及分部范围。

2)Sephadex LH-20

它是 sephadex G-25 的羧丙基衍生物,能溶于水及亲脂溶剂,用于分离不溶于水的物质。

3)琼脂糖凝胶

商品名很多,常见的有 sepharose(瑞典,Pharmacia)、bio-gel-A(美国 Bio-Rad)等。琼脂糖凝胶是依靠糖链之间的次级链如氢键来维持网状结构,网状结构的疏密依靠琼脂糖的浓度。一般情况下,它的结构是稳定的,可以在许多条件下使用(如水,pH 4 ~ 9 范围内的盐溶液)。琼脂糖凝胶在 40℃以上开始融化,不能高压消毒,可用化学灭菌处理。

4)聚丙烯酰胺凝胶

聚丙烯酰胺凝胶是一种人工合成凝胶,是以丙烯酰胺为单位,由甲叉双丙烯酰胺交联成的,经干燥粉碎或加工成形制成粒状,控制交联剂的用量可制成各种型号的凝胶。交联剂越多,孔隙越小。聚丙烯酰胺凝胶的商品为生物胶-P(bio-gel P),由美国 Bio-Rad 厂生产,型号很多,从 P-2 至 P-300 共 10 种,P 后面的数字再乘 1 000 就相当于该凝胶的排阻限度。

5)聚苯乙烯凝胶

聚苯乙烯凝胶的商品名为 styrogel,具有大网孔结构,可用于分离相对分子质量 1 600 到 40 000 000 的生物大分子,适用于有机多聚物、相对分子质量测定和脂溶性天然物的分级,凝胶的机械强度好,洗脱剂可用甲基亚砜。

(2)高分子膜材料

已用作膜材料的聚合物主要有以下几类:

➢纤维素类,二醋酸纤维素(CA),三醋酸纤维素(CTA),醋酸丙酸纤维素(CAP),再生纤维素(RCE),硝酸纤维素(CN);

➢聚酰胺类,芳香聚酰胺(PI),尼龙-66(NY-66),芳香聚酰胺酰肼(PPP),聚苯砜对苯二甲酰(PSA);

➢芳香杂环类,聚苯并咪唑(PBI),聚苯并咪唑酮(PBIP),聚哌嗪酰胺(PIP),聚酰亚胺(PMDA);

➢聚砜类,聚砜(PS),聚醚砜(PES),磺化聚砜(PSF),聚砜酰胺(PSA);

➢聚烯烃类,聚乙烯醇(PVA),聚乙烯(PE),聚丙烯(PP),聚丙烯腈(PAN),聚丙烯酸(PAA),聚四甲基戊烯[P(4MP)];

➢硅橡胶类,聚二甲基硅氧烷(PDMS),聚三甲基硅烷丙炔(PTMSP),聚乙烯基三甲基硅烷(PVTMS);

➢含氟高分子,聚全氟磺酸(PFSA),聚偏氟乙烯(PVDF),聚四氟乙烯(PTFE);

➢其他,聚碳酸酯,聚电解质络合物。

纤维素类膜材料是应用最早,也是目前应用最多的膜材料,主要用于反渗透、超滤、微滤,在气体分离和渗透汽化中也有应用。

芳香聚酰胺类和杂环类膜材料目前主要应用于反渗透。聚酰亚胺是近年开发应用的耐高温、抗化学试剂的优良膜材料,目前已用于超滤、反渗透、气体分离膜的制造。

聚砜是超滤、微滤膜的重要材料,由于其性能稳定、机械强度好,是许多复合膜的支撑材料。聚丙烯腈也是超滤、微滤膜的重要材料,它的亲水性使膜的水通量比聚砜大。

硅橡胶类、聚烯烃、聚乙烯醇、尼龙、聚碳酸酯、聚丙烯腈、聚丙烯酸、含氟聚合物多用作气体分离和渗透气化膜材料。

此外,壳聚糖也是一种很有发展潜力的膜材料。甲壳素/壳聚糖是由自然界的生物大量合成的天然高分子材料,资源丰富,其数量仅次于纤维素,制造工艺简单,易于成膜,具有特殊的耐有机溶剂性能且易于改性。壳聚糖为甲壳素脱乙酰化得到的产物,不但水溶性大大改变,化学性质也活泼了许多,壳聚糖作为天然高分子膜材料,制备简单,由于它无毒副作用,在食品和医药工业上应用优于当前广泛应用的聚砜膜。甲壳素/壳聚糖分子内含有反应活性强的羟基、氨基,易进行化学修饰,可制得不同用途的甲壳素衍生物。甲壳素/壳聚糖膜的亲水性强,透过通量大,特别适合于分离水系物料;甲壳素/壳聚糖膜还具有生物相容性和生物可降解性,不会

造成环境污染，其降解产物在土壤中能改善微生态环境。目前甲壳素/壳聚糖已用于制备反渗透膜、渗透气化膜、纳滤膜、超滤膜、渗析膜、气体分离膜、离子交换膜等，并得到很好的应用。

(3)大孔吸附树脂

大孔吸附树脂是近代发展起来的一类有机高分子吸附剂。上世纪 70 年代末逐步应用于中草药有效成分提取分离中，是以采用特殊的吸附材料从中药复方煎液中有选择地吸附其中的有效成分，去除无效成分的一种提取精制的新工艺。此外，大孔吸附树脂还可应用于中药有效成分样品组成含量测定前的预分离。该方法具有选择性好，效率高、污染小、再生简单、成本低的优点。

大孔吸附树脂主要以苯乙烯、甲基丙烯酸甲酯、丙腈等为原料加入一定量致孔剂如二乙烯苯聚合而成，多为球状颗粒，直径一般在 0.3 ~ 1.0 mm 之间，通常分为非极性、弱极性和中极性树脂，在溶剂中可溶胀，室温下对稀酸、稀碱稳定。从显微结构上看，大孔吸附树脂包含有许多具有微观小球的网状孔穴结构，颗粒的总表面积很大，具有一定的极性基团，使大孔树脂具有较大的吸附能力；另一方面，这些网状孔穴的孔径有一定的范围，使得它们对通过孔径的化合物根据其分子量的不同而具有一定的选择性。通过吸附性和分子筛原理，有机化合物根据吸附力的不同及分子量的大小，在大孔吸附树脂上经一定的溶剂洗脱而达到分离的目的。

大孔吸附树脂在天然产物的提取分离方面已取得了很大的进展。王鑫等合成不同类型的 PVA/Gelatin 复合树脂，并通过吸附解吸实验，吸附动力学实验，筛选出最佳树脂 PJ11，并研究发现 PJ11 树脂能对银杏黄酮进行选择性吸附，是一种良好的吸附剂。刘斌等考察 13 种大孔吸附树脂对蒲黄总黄酮的吸附分离性能，确定大孔吸附树脂吸附分离蒲黄总黄酮的工艺条件，结果表明 AB-8 型树脂在所确定的工艺条件下对蒲黄总黄酮有良好吸附分离性能。

大孔吸附树脂虽然相对无机吸附材料有很多优点，但由于合成中使用了大量溶剂和致孔剂，因此要考虑其残留问题，使用前必须进行预处理。此外，大孔吸附树脂在应用上仍有一定的局限性，主要集中在皂苷、黄酮、生物碱等成分上。在应用中，还应建立对树脂残留物和裂解产物的检测方法，制定合理的限量标准。

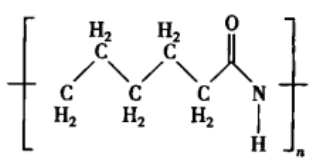
(4)腐植酸类吸附剂

用作吸附剂的腐植酸类物质主要有：天然的富含腐植酸的风化煤、泥煤、褐煤等，它们可以直接使用或经简单处理后使用；将富含腐植酸的物质用适当的黏合剂制备成的腐植酸系树脂。

腐植酸类物质能吸附工业废水中的许多金属离子，如汞、铬、锌、镉、铅、铜等。腐植酸类物质在吸附重金属离子后，可以用 H_2SO_4、HCl、NaCl 等进行解吸。目前，这方面的应用还处于试验、研究阶段，还存在吸附(交换)容量不高，适用的 pH 值范围较窄，机械强度低等问题，需要进一步研究和解决。

(5)聚酰胺(聚酰胺层析)

聚酰胺是有酰胺聚合成的高分子物质，色谱中常用的聚酰胺是聚己内酰胺，结构式如下：



色谱用聚酰胺粉是白色多孔的非晶形粉末，不溶于水和一般的有机溶剂中，易溶于浓盐酸、酚、甲酸，加热溶于乙酸、甲酰胺和二甲基甲酰胺中。

聚酰胺分子内存在很多酰胺基,可与酚类、酸类、醌类、硝基化合物形成氢键,因而对这些物质产生吸附作用。酚类和酸类的羟基(或羧基)与聚酰胺的羰基形成氢键。而醌类的醌基、硝基化合物的硝基均能与聚酰胺的氨基形成氢键。由于聚酰胺和各类化合物形成氢键的能力不同,所以聚酰胺对它们的吸附力大小也不同。一般来讲,聚酰胺的吸附力与下列因素有关:化合物能形成氢键的基团多者,吸附力大;对、间位官能团使吸附力增大,邻位官能团使吸附力减小;芳核、共轭双键多者吸附力大;能形成分子内氢键的化合物使吸附力减小。

洗脱剂的选择:聚酰胺与各类化合物形成氢键的能力也与溶剂介质有关。一般说来,在水中形成氢键的能力最强,在有机溶剂中形成氢键的能力较弱,在碱性溶剂中形成氢键的能力最弱,因而可以利用这些性质选择聚酰胺色谱的展开剂或流动。

习 题

1. 简述固体分离材料的分类。
2. 简述固体分离材料在药物或天然产物分离中的应用。

3.2 液体分离材料的分类、结构和特性

现代分离技术根据物相的差别可以分为液固分离技术、液液分离技术、气液分离技术等。工业上常用的传质分离过程又可分为两大类,即平衡分离过程和速率分离过程。

技术是基础,材料是支撑。除去分离技术的发展以外,长久以来,研究者致力于新型分离材料的研究与开发,其中液体分离材料以其在工业生产领域中的广泛作用,所取得的成果比较显著。以传统分离技术液液萃取为例,不断发现具有高分离系数萃取液,近来更是出现离子液体,为人们的研究开拓了更广阔的研究空间。室温离子液体(room temperature ionic liquid)一般是由特定的体积相对较大的结构不对称的有机阳离子和体积相对较小的无机阴离子构成的在室温或近于室温下呈液态的物质。与固态物质相比较,它是液态的;与传统的液态物质相比较,它是离子的。因而,与其他固体或液体材料相比,离子液体往往展现出独特的物理化学性质及特有的功能,是一类值得研究发展的新型的介质或"软"功能材料(soft materials)。此外,液膜分离也是近来发展迅速的一种新型分离技术。

3.2.1 传统液体分离材料

传统液体分离材料主要指溶剂(solvent)。溶剂这个词广义指在均匀的混合物中含有的一种过量存在的组分。狭义地说,在化学组成上不发生任何变化并能溶解其他物质(一般指固体)的液体,或者与固体发生化学反应并将固体溶解的液体。溶解生成的均匀混合物体系称为溶液。溶液中过量的成分叫溶剂;量少的成分叫溶质。

3.2.1.1 分类

液体分离材料(溶剂)可按不同的分类方法进行分类。

(1)按沸点高低分类

1)低沸点溶剂(沸点在 100 ℃以下)

这类溶剂的特点是蒸发速度快,易干燥,大多具有芳香气味。属于这类溶剂的一般是活性

溶剂或稀释剂。例如:甲醚、乙酸异丙酯、甲酸甲酯、二氯甲烷。

2)中沸点溶剂(沸点范围在100~150℃)

这类溶剂用于硝基喷漆,流动性能好,如:丁醇、2-庚酮、乙酸仲戊酯、糠醛。

3)高沸点溶剂(沸点范围在150~200℃)

这类溶剂的特点是蒸发速度慢,溶解能力强,作涂料溶剂用时涂膜流动性好,可以防止沉淀和涂膜发白。如:环已醇、乳酸乙酯、二甘醇-乙醚、糠醇。

4)增塑剂和软化剂(沸点在300℃左右)

这类溶剂的特点是形成的薄膜黏结强度和韧性好。例如硝化纤维素用的樟脑,乙基纤维素用的邻苯二甲酸二甲酯,聚氯乙烯用的邻苯甲酸二辛酯等。

(2)按蒸发速度快慢分类

1)快速蒸发溶剂

蒸发速度为乙酸丁酯的3倍以上者,如:丙酮、乙酸乙酯。

2)中速蒸发溶剂

蒸发速度为乙酸丁酯的1.5倍以上者,如:乙醇、甲苯、乙酸仲丁酯等。

3)慢速蒸发溶剂

蒸发速度比工业戊醇快,比乙酸仲丁酯慢,如:乙酸丁酯、戊醇等。

4)特慢蒸发溶剂

蒸发速度比工业戊醇慢,如:乳酸乙酯、双丙酮醇。

(3)按溶剂的极性分类

1)极性溶剂

极性溶剂是指含有羟基或羰基等极性基团的溶剂。此类溶剂极性强、介电常数大,如:乙醇、丙酮等,极性溶剂可溶解酚醛树脂、醇酸树脂。常用溶剂的极性如下:石油醚<苯<氯仿<乙醚<乙酸乙酯<正丁醇<丙酮<乙醇<甲醇。

2)非极性溶剂

非极性溶剂是指介电常数低的一类溶剂,如石油烃、苯、二硫化碳等。非极性溶剂溶解油溶性酚醛树脂、香豆酮树脂等,主要用于清漆的制造。

(4)按化学组成分类

1)有机溶剂

如:脂肪烃、芳香烃、氢化烃、萜烯烃、卤代烃、醇、醛、酸、酯、乙二醇及其衍生物、酮、醚、缩醛、含氮化合物、含硫化合物等。

2)无机溶剂

如:水、液氨、液态二氧化碳、液态二氧化硫、强酸、熔融盐等。

(5)按工业应用分类

➢醋酸纤维素用溶剂:如丙酮等。

➢硝化纤维素用溶剂:如乙醇等。

➢树脂及橡胶用溶剂:如二甲苯等。

➢纤维素醚用溶剂:如乙酸乙酯等。

➢氯化橡胶用溶剂:如乙酸丁酯等。

➢合成树脂用溶剂:如异丁酯等。

➢纤维素酯漆用溶剂及配合剂:如苄醇等。

(6)按溶剂用途分类

➢黏度调节剂。

➢增塑剂。

➢共沸混合物。

➢萃取剂。

➢脱润滑剂。

➢固体用溶剂。

➢浸渍剂。

➢制药用溶剂。

➢载体。

3.2.1.2 理化性质

(1)溶解度

在一定的温度和压力下,物质在一定量的给定溶剂中溶解的最大量为溶解度。一般用100 g溶剂中能够溶解物质的克数表示。例如,20℃时100 g水中可以溶解氯酸钾7.3 g,氯酸钾在水中,在该温度下的溶解度为7.3 g/100 g,简称7.3 g。气体溶质的溶解度常用每升溶剂中所溶解的气体的毫升数表示。

(2)蒸气压

在一定温度下,于容器中放入纯净的液体,液体与蒸气达到平衡时,此时的平衡压力仅因液体的性质和温度而改变,称为该液体在该温度下的饱和蒸气压,简称蒸气压。蒸气压的大小与液体的量无关。蒸气压随温度而变化,随温度上升蒸气压增加,由两相变成一相时的温度成为临界温度。在通常情况下,纯液体物质在大气压下都有一定的沸点,这是由于在一定的温度下,每种液体的饱和蒸气压是一个常数。如果在蒸馏过程中沸点时常发生变动则说明物质不纯。在液体中溶解任何一种固态物质时,液体的蒸气压下降,沸点上升。但是有机化合物往往能和其他组分形成二元或三元共沸物,它们也有一定的沸点,所以不能认为沸点一定的物质都是纯物质。

(3)共沸

共沸混合物是指处于平衡状态下气相和液相组成完全相同时的混合液。对应的温度称共沸温度或共沸点。这类混合物不能用普通蒸馏的方法分开。共沸温度比低沸点成分的沸点的混合物称最低共沸混合物;比高沸点成分的沸点高的称最高共沸混合物。

(4)密度

密度指物质单位体积内所含的质量,密度的单位是千克每立方米(kg/m^3)。习惯上常用的单位为克每立方厘米(g/cm^3)。相对密度是指物质在温度20℃时的密度与纯水在4℃时的密度之比,并以d20/4表示。

(5)黏度

黏度为流体(气体或液体)在流动中所产生的内部摩擦阻力。其大小由物质种类、温度、浓度等因素所决定。

在一般溶液中当溶质的分子量小,溶液的浓度低时,黏度也比较小。黏度随温度而变化,即温度升高,液体的黏度变小,符合牛顿摩擦定律。但是在实际应用中,对数溶质是高分子物

质组成的溶液，其黏度并不遵守牛顿摩擦定律。因此有关溶剂或溶液的黏度必须遵守以下几个方面考虑：

➢沸点低、蒸气压低溶解能力强的溶剂一般生成低黏度溶液；

➢溶质量少可以配成低黏度溶液；

➢添加溶解能力差的溶剂，其溶液的黏度增加；

➢具有不饱和结构的溶剂可生成低黏度溶液；

➢溶剂本身的分子量大，黏度也大；

➢缔合程度高的溶液黏度大；

➢分子能发生凝聚作用的溶剂，一般黏度也大；

➢温度上升，黏度减小；

➢溶质的分子量大，一般可制成高黏度溶液。

(6)表面张力

表面张力是指液体表面相邻两部分间单位长度内的相互牵引力，它是分子力的一种表现。当液面上的分子受着液体内部分子的吸引作用而使液面趋向收缩，其方向与液面相切，单位是N/m。表面张力的大小与液体的性质、纯度和温度有关。由于表面张力的作用，液体表面总是具有尽可能缩小的倾向，因此液滴呈球形。

(7)临界常数

当液态物质与其蒸气两种状态共存于边缘状态时称为临界状态。在这个状态下，液体和它的饱和气相密度相同，因此它们的分界面消失。但是这种状态只能在一定的温度和压力下才能实现。物质处于临界状态时的温度成为临界温度。各种物质的临界温度不同，在此温度以上只能处于气体状态，不能单用压缩体积的方法使之液化。所以临界温度也就是物质以液态形式出现或者加压使气体液化所允许的最高温度。临界压力是指物质处于临界状态时的压力，即在临界温度时使气体液化所需要的最小压力，也就是液体在临界温度时的饱和蒸气压。

3.2.1.3　液体分离材料(溶剂)在分离中的选择原则

工业上选择溶剂必须具备两个条件：①溶剂分子中必须具有萃取功能基，通它与被萃取物结合形成萃合物。常见的功能基有O、N、P、S等原子，②萃取剂分子中必须有相当长的链烃或芳烃，其目的是使萃取剂及萃合物易溶于有机溶剂，而难溶于水相。萃取剂的碳链增长，油溶性增大，与被萃取物形成难溶于水而易溶于有机溶剂的萃合物

工业上选择一种较为理想的萃取剂，除具备上述两个必要条件外，还应该满足以下要求：选择性好、萃取容量大、化学和辐射稳定性好、易与原料液分层、易于反萃取或分离以及操作安全和经济性好、环境友好等。

3.2.2　离子液体

离子液体是由有机阳离子和有机或无机阴离子组成的液体，属于盐类，熔点通常约在100℃以下。室温离子液体的有机阳离子通常为：1-烷基-3-甲基咪唑阳离[CnMIM]，N-烷基吡啶阳离子，四烷基季铵阳离子或四烷基膦阳离子等。阴离子既可为有机阴离子亦可为无机阴离子，包括六氟磷酸根离子，四氟硼酸根离子，三氟甲基磺酸离子，双-(三氟甲基)磺酰胺离子，三氟乙酸离子，乙酸根离子，硝酸根离子，卤化物离子等。

室温离子液体具有一些独特性质：①可通过设计离子液体的阴、阳离子部分以达到所需要

的某种特性；②几乎没有蒸气压、不挥发、不易燃、不易氧化、可调的粘度，良好的热稳定性；③对水和空气稳定，便于操作处理，易于回收；④对许多有机化合物和金属离子均有良好的溶解性，能够提供一个非水、极性可调的两相体系，在化学分离过程中可作为一个水的非共溶相使用等。室温离子液体作为萃取溶剂（有机相，即萃取相、疏水相）能很好地应用于液-液萃取，液相微萃取，固相微萃取，超临界 CO_2 萃取。

习　题

1. 液体分离材料（溶剂）有哪几种分类方法？
2. 液体分离材料（溶剂）的极性顺序是怎样的？
3. 简述液体分离材料（溶剂）在分离中的选择原则。
4. 离子液体有哪些独特性质？

3.3　气体分离材料的分类、结构和特性

某些稳定的纯物质有其固有的临界温度（T_c）和临界压力〔P_c）。超过 T_c，P_c 呈单一相态的物质流体就是超临界流体（SF）。SF 的密度为 0.2 ~ 0.9 g/mL，黏度为 10^{-4} ~ 10^{-3} g/(cm · s)，扩散系数为 10^{-4} ~ 10^{-3} cm^2/s。其密度与液体接近，黏度虽高于气体但明显低于液体，扩散系数与气体接近，为液体的 10 ~ 100 倍，因此，对被萃取物料有较好的渗透性和较强的溶解能力，传递性能良好。在超临界状态，气-液界面消失，反应速度、热容量、热传导率等物性出现峰值。在临界点附近，温度和压力的微小变化可对溶剂的密度、扩散系数、黏度、溶解度、介电常数等产生明显的影响。可见，通过改变温度和压力，可以改变流体的性质。由于溶液中的化学反应速率与介电常数有关，而介电常数受温度压力变化的影响很大，因此改变温度和压力，可大幅调节反应速率。SF 的这些特殊性质，使其成为良好的反应介质和分离介质，是良好的气态分离材料。

可作为 SF 的物质很多，常见的 SF 有二氧化碳（CO_2）、氨（NH_3）、乙烷（C_2H_6）、丙烷（C_3H_8）、水（H_2O）、甲醇（CH_4）、乙醇（C_2H_5OH）、异丙醇（C_3H_7OH）、正丁烷（C_4H_{10}）、苯（C_6H_6）等。它们均具有超临界流体的特性，但作为超临界萃取溶剂，要根据实际应用的需要选用。CO_2 的 T_c 为 31.3℃，P_c 为 7.15 MPa，临界条件适中；CO_2 化学性质不活泼，性能稳定，无色、无味、无毒，安全性好；CO_2 价格低，纯度高，容易获得等。这些特点就使得 CO_2 成为了最理想的 SF。丙烷虽有较好的临界条件，但易燃易爆，限制了应用。

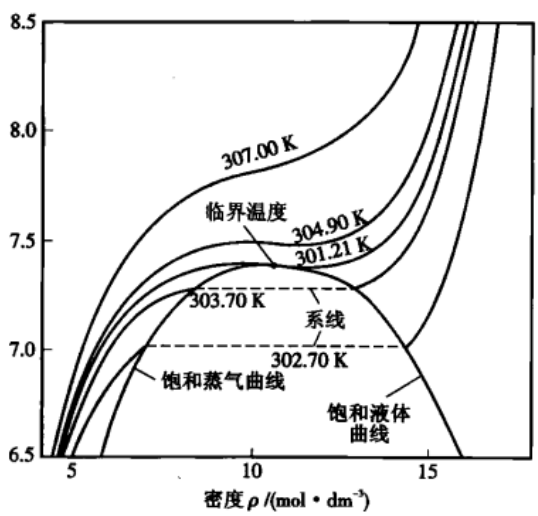


图 3-1　CO_2 的 P-$V(\rho)$-T 相图

图 3-1 为 CO_2 的 p-$V(\rho)$-T 相图，图中饱和蒸气曲线和饱和液体曲线包围的区域为气

液共存区。从图中可以看出，在临界点附近的超临界状态下等温线的斜度平缓，即温度或压力的微小变化就会引起密度发生很大变化。另外，随压力升高，超临界流体的密度增大，接近液体的密度。所以改变过程的温度或压力可实现萃取分离的目的。

过去几年的研究工作表明，对于热不稳定性的化合物如香精油和香料，超临界流体萃取是理想的工艺方法。当用超临界流体 CO_2 作溶剂时，这些化合物的部分芳香质量没有什么改变。用超临界 CO_2 萃取化妆品组分的一些实例见下表。表 3-1 中所列组分是非极性的，类脂的，且极易疏水。由此可见，化妆品配方中常见的许多化合物用超临界 CO_2 萃取是合适的。

表 3-1　可用超临界 CO_2 萃取化妆品组分

抗坏血酸棕榈酸油	啤酒花萃取物
鳄梨油	羊毛脂基组分
小豆蔻油	卵磷脂
巴西棕榈蜡	脂肪酸
胡萝卜素	甘油脂
脂肪醇	鲨鱼肝油
可可脂	萜烯及其精油
二甲聚硅氧烷	生育酚

用超临界 CO_2 萃取商品油已经得到了浅色、味道好的油，可以省去油精制过程中的脱胶步骤，精炼损失也少，无溶剂残渣，可用于食品配料的蛋白基粉。可惜，由于工艺设备投资费用非常高，用超临界流体萃取种子油加工工业就不可取了。但 Cygnarowicz Provost 指出，超临界流体萃取法的最终油品成本与传统溶剂萃取法的成本相当。

稍微有些差异的天然物质采用相应的超临界流体 CO_2 萃取，常能产生很不同的产品，如用超临界 CO_2 在 544 atm 和 50℃下分别萃取麦麸和麦芽结果从麦麸得到的萃取物是蜡，而从麦芽得到的萃取物是维生素 E 含量高的浅色油。

从天然产物得到的萃取物的性质可以用超临界流体萃取法加以控制。用相应的超临界流体萃取过程可以调整萃取物的熔点、颜色和气味。实验表明，精馏过程是基于精馏时间的差异，而不是精馏的压力和温度。精馏所得馏分除熔点不同外，胆甾醇含量和气味特性也不同。用超临界流体过程也可以控制产品色泽。用超临界流体处理过的油，其色泽比原油要清亮。

采用控制萃取压力、温度和萃取时间的方法，可以从苜蓿叶蛋白浓缩液中萃取出植物油基的有色产品。改变上述 3 个参数，可以改变萃取物中叶红素和叶黄素的比例，从而生产出不同色泽的天然有色混合物。

综上所述，超临界流体特别是超临界 CO_2 在各种不同的萃取过程中已经得到了广泛的应用。近 30 年来研究者对超临界流体在化学反应和分离提纯领域的应用开展了广泛深入的研究，并取得了很大进展，在医药、化工、食品及环保领域硕果累累。随着研究的不断深入，超临界流体萃取技术同传统分离工艺的不断交叉融合，超临界流体在分离提纯领域将能发挥越来越显著的作用。

习 题

1. 超临界流体 CO_2 的特性有哪些?
2. 超临界流体 CO_2 的应用有哪些?

参考文献

[1] 徐青,王金成,郭志谋,等. 中药组分选择性分离材料研究[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化,2006,3(8):74 -78.
[2] 蒋维钧,余立新. 新型传质分离技术[M]. 北京:化学工业出版社,2006.
[3] 黄文强,李晨曦. 吸附分离材料[M]. 北京:化学工业出版社,2005.
[4] 杨慧芬,陈淑祥. 环境工程材料[M]. 北京:化学工业出版社,2008.
[5] 王跃生,王洋. 大孔吸附树脂研究进展[J]. 中国中药杂志,2006,31(12):961 -965.
[6] 程能林. 溶剂手册[M]. 北京: 化学工业出版社,2008.
[7] 刘家祺. 分离过程[M]. 北京:化学工业出版社,2002.

第 4 章　药物分离方法和相关分离材料

4.1　液体分离材料在药物分离中的应用

本节主要介绍以液体分离材料为介质的分离方法，以及在一些药物成分分离方面的应用。传统的以液体分离材料（溶剂）为分离介质的液体分离方法主要有：水蒸汽蒸馏法、溶剂分离法、液液萃取法、沉淀法等。同时介绍近些年新发展起来的液体分离材料-离子液体，以及在药物和天然产物中的应用，最后简要介绍液膜萃取的相关研究和应用。

4.1.1　传统液体溶剂

4.1.1.1　水蒸气蒸馏法

水蒸气蒸馏（steam distillation）是将水蒸气通入不溶于水的有机物中或使有机物与水经过共沸而蒸出的操作过程。它是用来分离和提纯液态或固态有机化合物的一种方法。

根据分压定律：当水与有机物混合共热时，其总蒸气压为各组分分压之和，即：$P = P_{H_2O} + P_A$。当总蒸气压（P）与大气压力相等时，则液体沸腾。有机物可在比其沸点低的多的温度，而且在低于 100 ℃的温度下随蒸气一起蒸馏出来，这样的操作叫做水蒸气蒸馏。

（1）水蒸气蒸馏装置

水蒸气蒸馏装置如图 4-1 所示。

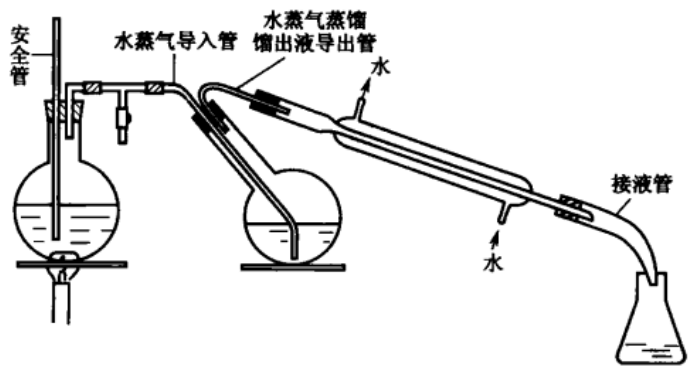


图 4-1　常量水蒸气蒸馏装置

（2）原理

水蒸气蒸馏是把和水不相混溶的液体在低于 100 ℃的温度下蒸出的操作技术。此法常用于在常压蒸馏下易被破坏的某些高沸点有机物，是分离和纯化有机物的常用方法之一。

当有机物与水一起加热时，整个系统的蒸气压应为各组分蒸气压之和：

$$P_{总} = P_{H_2O} + P_A \qquad (4.1)$$

式中 $P_{总}$——体系总蒸气压；

P_{H_2O}——水蒸气压；

P_A——被提纯物质蒸气压。

混合物的沸点比其中任一组分的沸点都要低。

两种组分在馏液中的相对质量

$$\frac{W_A}{W_{H_2O}} = \frac{P_A \times M_A}{P_{H_2O} \times M_{H_2O}} \qquad (4.2)$$

M_A、M_{H_2O}分别为它们的摩尔质量。可以根据混合物的沸腾温度从手册中查出该温度下纯水的蒸气压，然后再通过外界压力($P_{总}$)求出被提纯物的分压 P_A。

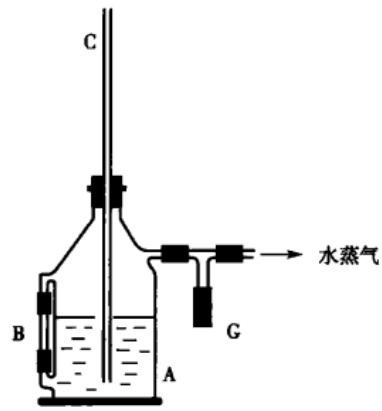


图 4-2 水蒸气发生器

(3)水蒸气蒸馏法在天然产物有效成分分离中的应用

水蒸气蒸馏法只适用于具有挥发性的、能随水蒸气蒸馏而不被破坏的、与水不发生反应并难溶于或不溶于水的天然产物小分子成分的分离。某些小分子的生物碱可用此法分离，如麻黄碱和伪麻黄碱的提取分离。此法提取生物碱不需要有机溶剂、操作简便安全、设备易解决。

史克莉等考察了水蒸气蒸馏法提取莪术挥发油成分。测得油密度、旋光度、折射率，并采用气相色谱-质谱联用分析各挥发油的组分，对分离得到化合物进行结构鉴定，应用色谱峰面积归一化法测定各成分的相对百分含量。该方法简单，但受热温度较高，有可能使挥发油的某些成分发生分解，导致提取率较低，同时由于莪术中含有较多的淀粉粒，在长时间的加热蒸馏过程中易与水蒸气、挥发油一起被蒸馏出来，造成提取的莪术挥发油中含有大量的泡沫，油水易形成乳浊液，难于分层，给下一步莪术挥发油的精制带来不便。

张军等研究吴茱萸药材水蒸气蒸馏-醇提过大孔树脂柱联用工艺的提取效果。方法以挥发油得率、吴茱萸碱和吴茱萸次碱保留率及药材中生物碱和水溶性成分的 HPLC 图谱为指标，考察水蒸气蒸馏-醇提过大孔树脂柱联用工艺对保留吴茱萸有效成分的影响。结果表明吴茱萸药材水蒸气蒸馏-醇提过大孔树脂柱联用工艺保留了药材挥发油、生物碱、水溶性成分，显著降低了出膏率。所以液体分离材料水蒸气蒸馏-醇提过大孔树脂柱联用工艺是吴茱萸药材提取纯化的适宜工艺。

4.1.1.2 溶剂分离法

(1)原理

一般将总粗提取物，选用三、四种不同极性的溶剂，由低极性到高极性分步进行提取分离。水浸膏或乙醇浸膏常常为胶状物，难以均匀分散在低极性溶剂中，故不能提取完全，可拌入适量惰性填充剂，如硅藻土或纤维粉等，然后低温或自然干燥，粉碎后，再选用溶剂依次提取，使总提取物中各组成成分，依其在不同极性液体分离材料溶剂中溶解度的差异而得到分离。

常用溶剂的极性顺序为：石油醚 < 苯 < 氯仿 < 乙醚 < 乙酸乙酯 < 正丁醇 < 丙酮 < 乙醇 < 甲醇。

(2)在中草药分离中的应用

利用中草药化学成分，在不同极性溶剂中的溶解度进行分离纯化，是最常用的方法。自中

草药提取溶液中加入另一种溶剂，析出其中某种或某些成分，或析出其杂质，也是一种溶剂分离的方法。

中草药的水提液中常含有树胶、黏液质、蛋白质、糊化淀粉等，可以加入一定量的乙醇，使这些不溶于乙醇的成分自溶液中沉淀析出，而达到与其他成分分离的目的。例如自中草药提取液中除去这些杂质，或自白及水提取液中获得白及胶，可采用加乙醇沉淀法；自新鲜括楼根汁中制取天花粉素，可滴入丙酮使分次沉淀析出。目前，提取多糖及多肽类化合物，多采用水溶解、浓缩、加乙醇或丙酮析出的办法。

此外，也可利用其某些成分能在酸或碱中溶解，又在加碱或加酸变更溶液的 pH 值后，形成不溶物而析出以达到分离。例如内酯类化合物不溶于水，但遇碱开环生成的羧酸盐溶于水，再加酸酸化，又重新形成内酯环从溶液中析出，从而与其他杂质分离；生物碱一般不溶于水，遇酸生成生物碱盐而溶于水，再加碱碱化，又重新生成游离生物碱。

一般中草药总提取物用酸水、碱水先后处理，可以分为三部分：溶于酸水的为碱性成分（如生物碱），溶于碱水的为酸性成分（如有机酸），酸、碱均不溶的为中性成分（如甾醇）。还可利用不同酸、碱度进一步分离，如酸性化合物可以分为强酸性、弱酸性和酚热酚性三种，它们分别溶于碳酸氢钠、碳酸钠和氢氧化钠，借此可进行分离。有些总生物碱，如长春花生物碱、石蒜生物碱，可利用不同 pH 值进行分离。

但有些特殊情况，如酚性生物碱紫堇定碱（corydine）在氢氧化钠溶液中仍能用乙醚抽出，蝙蝠葛碱（dauricins）在乙醚溶液中能为氢氧化钠溶液抽出，而溶于氯仿溶液中则不能被氢氧化钠溶液抽出；有些生物碱的盐类，如四氢掌叶防己碱盐酸盐在水溶液中仍能为氯仿抽出。这些性质均有助于各化合物的分离纯化。

4.1.1.3　溶剂萃取法

液液萃取法是将溶质从一个液相（通常为水相）转移到另一个基本不相混溶的液相（有机相）的传质过程。溶剂萃取过程的有机相，称溶剂相（solvent phase）或溶剂层（solvent layer）。液液萃取作为分离和提取物质的重要单元操作之一，在医药、石油、化工、冶金、原子能、生物、环保等领域得到越来越广泛的应用。

与其他分离过程相比，液液萃取具有处理能力大、分离效率高、回收率高、应用范围广、适应性强、经济性较好、易于实现连续操作和自动控制等一系列优点。这些优点使之特别适用于粗产品生产和精细分离等领域。萃取过程相比较其他分离方法，如精馏、结晶等具有以下优势：

➢溶液中各组分的熔点或沸点非常接近或某些组分形成共沸物，用精馏法难以或不能分离；

➢溶液中含有少量高沸点组分，其气化潜热较大，用精馏法能耗太高；

➢溶液中含有热敏性组分，用精馏法容易引起分解、聚合或发生其他化学变化；

➢溶液浓度低，且含有有价值组分；

➢溶液中含有溶解或络合的无机物；

➢溶液中含有极难分离的金属，稀土元素等。

近些年来，液液萃取与超临界流体技术、胶体化学、表面化学、膜分离、离子交换等技术相结合，产生了一系列新的分离技术。如超临界萃取、反胶团萃取、双水相萃取等。本节将对上述技术作简要阐述，其中涉及超临界技术主要是指超临界 CO_2 流体技术，且现在已广泛应用于

工业生产中,因此将放在后面一节中介绍。

(1)两相溶剂萃取法

两相溶剂提取又简称萃取法,是利用混合物中各成分在两种互不相溶的溶剂中分配系数的不同而达到分离的方法。萃取时如果各成分在两相溶剂中分配系数相差越大,则分离效率越高。

如果在水提取液中的有效成分是亲脂性的物质,一般多用亲脂性有机溶剂,如苯、氯仿或乙醚进行两相萃取,如果有效成分是偏于亲水性的物质,在亲脂性溶剂中难溶解,就需要改用弱亲脂性的溶剂,例如乙酸乙酯、丁醇等。还可以在氯仿、乙醚中加入适量乙醇或甲醇以增大其亲水性。

提取黄酮类成分时,多用乙酸乙酯和水的两相萃取。提取亲水性强的皂苷则多选用正丁醇、异戊醇和水作两相萃取。不过,一般有机溶剂亲水性越大,与水作两相萃取的效果就越不好,因为能使较多的亲水性杂质伴随而出,对有效成分进一步精制影响很大。

两相溶剂萃取在操作中还要注意以下几点。

➢先做个小实验,用小试管猛烈振摇约 1 min,观察萃取后二液层分层现象。如果容易产生乳化,大量提取时要避免猛烈振摇,可延长萃取时间。如碰到乳化现象,可将乳化层分出,再用新溶剂萃取;或将乳化层抽滤,或将乳化层稍稍加热;或较长时间放置并不时旋转,令其自然分层。乳化现象较严重时,可以采用二相溶剂逆流连续萃取装置。

➢水提取液的浓度最好在比重 1.1 ~1.2 之间,过稀则溶剂用量太大,影响操作。

➢溶剂与水溶液应保持一定量的比例,第一次提取时,溶剂要多一些,一般为水提取液的 1/3,以后的用量可以少一些,一般 1/4 ~1/6。

➢一般萃取 3 ~4 次即可。但亲水性较大的成分不易转入有机溶剂层时,须增加萃取次数,或改变萃取溶剂。萃取法所用设备,如为小量萃取,可在分液漏斗中进行;如系中量萃取,可在较大的适当的下口瓶中进行。在工业生产中大量萃取,多在密闭萃取罐内进行,用搅拌机搅拌一定时间,使二液充分混合,再放置令其分层;有时将两相溶液喷雾混含,以增大萃取接触,提高萃取效率,也可采用二相溶剂逆流连续萃取装置。

两相溶剂萃取法具体可分为简单萃取法、逆流连续萃取法、逆流分配法、液滴逆流分配法等。

1)逆流连续萃取法

逆流连续萃取法是一种连续的两相萃取技术。流程如图 4-3 所示,溶剂 S 从原料 F 中萃取一个(或多个)溶质组分,另一种溶剂 W 对萃取液进行洗涤,使之除去不希望有的溶质,实际上洗涤过程提浓了萃取液中的溶质的浓度。洗涤段和提取段的作用类似于连续精馏塔中的精馏段和提馏段。

其装置可具有一根、数根或更多的萃取管。管内用小瓷圈或小的不锈钢丝圈填充,以增加两相溶剂萃取时的接触面。例如用氯仿从川楝树皮的水浸液中萃取川楝素。将氯仿盛于萃取管内,而比重小于氯仿的水提取浓缩液贮于高位容器内,开启活塞,则水浸液在高位压力下流入萃取管,遇瓷圈撞击而分散成细粒,使之与氯仿接触面增大,萃取就比较完全。如果一种中草药的水浸液需要用比水轻的苯、乙酸乙酯等进行萃取,则需将水提浓缩液装在萃取管内,而苯、乙酸乙酯贮于高位容器内。萃取是否完全,可取样品用薄层层析、纸层析及显色反应或沉淀反应进行检查。

液液萃取还可用于提取紫杉醇，现在从植物或细胞培养物中提取紫杉醇的程序如下：先用甲醇、乙醇或二氯甲烷-甲醇(1∶1)反复浸取数次，溶剂回收；然后所得浸膏用二氯甲烷-水或三氯甲烷-水进行分配萃取，弃去水相，上层有机相进行减压蒸馏或烘箱干燥。最后残留物用一定量的甲醇或乙腈冲洗，进行薄层分析(TLC)或进一步 HPLC 分析检测。此方法的缺点是所获浸膏杂质多，分离困难且操作耗时较长。将红豆杉树皮浸膏与二氯甲烷(1∶1)混合，充分溶解，再加入与二氯甲烷等量的水，充分混合后静置分层，分液回收有机相，弃去水相，有机相再加水萃取；重复 3 次后，将有机相中的二氯甲烷减压蒸出回收，所得固相物溶解于甲醇中，用 HPLC 作定性定量分析。

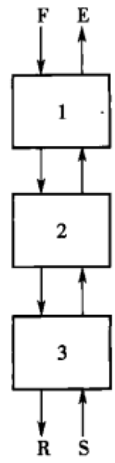


图 4-3　逆流流程

2)*逆流分配法*

逆流分配法又称逆流分溶法、逆流分布法或反流分布法。逆流分配法与两相溶剂逆流萃取法原理及流程一致，但加样量一定，并不断在一定容量的两相溶剂中，经多次移位萃取分配而达到混合物的分离。

自 1944 年 Craig 发表其逆流分配装置以后，逆流分配法的应用便很快推广到各种类型化合物的分离和精制方面。此后相继有 Hecker 改进 Craig 的装置；Weygand 提供另一种单管倾泻的装置；Pinsky 改进 Weygand 装置并加以自动化；Lathe 提供另一种“U”型装置；Raymond 提供音叉式的逆流分配装置等。

本方法所采用的逆流分布仪是由若干乃至数百只管子组成。若无此仪器，小量萃取时可用分液漏斗代替。预先选择对混合物分离效果较好，即分配系数差异大的两种不相混溶的溶剂。并参考分配层析的行为分析推断和选用溶剂系统，通过试验测知要经多少次的萃取移位而达到真正的分离。逆流分配法对于分离具有非常相似性质的混合物，往往可以取得良好的效果。但操作时间长，萃取管易因机械振荡而损坏，消耗溶剂亦多，应用上常受到一定限制。

3)*液滴逆流分配法*

液滴逆流分配法又称液滴逆流层析法(droplet counter current chromatograph，DCCC)。为近年来在逆流分配法基础上改进的两相溶剂萃取法。对溶剂系统的选择基本同逆流分配法，但要求能在短时间内分离成两相，并可生成有效的液滴。由于移动相形成液滴，在细的分配萃取管中与固定相有效地接触、摩擦不断形成新的表面，促进溶质在两相溶剂中的分配，故其分离效果往往比逆流分配法好，且不会产生乳化现象。用氮气压驱动移动相，被分离物质不会因遇大气中氧气而氧化。本法必须选用能生成液滴的溶剂系统，且对高分子化合物的分离效果较差，处理样品量小(1 g 以下)，并要有一定设备。应用液滴逆流分配法曾有效地分离多种微量成分如柴胡皂苷原，小檗碱型季铵碱等。

液滴逆流层析的原理模式见图 4-4，垂直排列的分离管用细输液管连接，分离管内径为 2 mm左右，输液管采用四氟乙烯管，内径为 0.5 mm。首先将预先平衡了的、作为分配的二相系统中用作固定相的相劝不填满管路然后将移动相用泵送入，此时在分离管下端移动相变成液滴，由于比重差，在固定相中上升，到达分离管的上端如果泵再继续送液，移动相则通过细输液管送至下一个管和输液管继续连接，此过程便可依次反复进行。移动相液滴通过固定相在行进间进行分配，因而在前面加入的混合物从装置出来时，由于分配系数差而被分离。

如此简单的装置能进行高效的分配，是由于移动相液滴在固定相中通过时，固定相在移动相液滴和管壁间形成薄膜与液滴接触，另一方面由于移动相液滴和固定相或管壁摩擦，在液滴

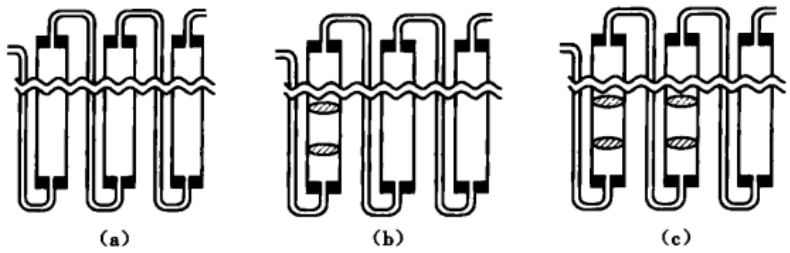


图 4-4 液滴逆流层析模式图

内高效地搅拌,不断形成新的表面,促进溶质的分配。

再一方面由于固定相被液滴隔开,所以搅拌受到限制,在同一管内也保持一定浓度梯度。在上述过程中,混合物仅仅是由于分配系数差而进行分离。图中虽是以重相作为固定相的例子,但是改用轻相作为固定相,移动相液滴往下降落也适用,因此可任意选择轻相或重相作为移动相或固定相。

液滴逆流分配法的装置,近年来虽不断在改进,但装置和操作较繁。目前,对适用于逆流分配法进行分离的成分,可采用两相溶剂逆流连续萃取装置或分配柱层析法进行。

用四氟乙烯作分离管时,其内径为2 mm,长约20 cm,再与内径为0.5 mm的小四氟乙烯输液管牢固地连接,由于是用泵加压输送液体,可能造成分离管和输液管之间的脱落而漏液,所以压力不能过高,送液的可能长度以100根分离管为限。如用玻璃管分离,由于玻璃较硬,它和四氟乙烯管之间充分密封之后,即使柱内压力较高也很少漏液。四氟乙烯用作分离管时,二相系统中极性较高的相作为移动相时,虽然能形成液滴,但以极性低的相作为移动相时,液体则沿着四氟乙烯管壁流动,因此四氟乙烯分离管只能用作逆相层析。玻璃管作为分离管,则可用任意相作为移动相,但进行逆相层析时,玻璃内壁需用硅油处理,才能生成稳定的液滴。

装填试料时,首先取大致等量的上下液相,确证溶解试料(浓度在5%以下)仍保持二相系统之后,装填试料管(图4-5),当用泵输入移动相时,首先将溶解了试料的固定相送入分离管,然后将溶解了试料的移动相在由泵打入的新移动相推压下送入分离管。此时试料与新移动相的混合几乎可忽略不计,因为溶液中溶质的扩散系数是很小的。

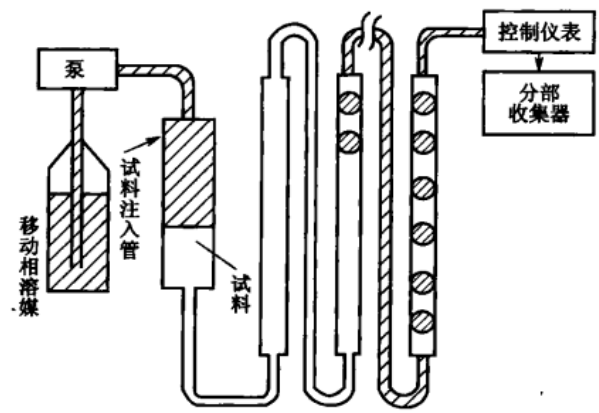


图 4-5 液滴逆流层析的部件图

液滴逆流层析中，生成液滴的大小，由二液相间的界面张力、比重差、输液管的口径和材料的性质决定，但是受二液相组成变化的影响最大的是二相间的界面张力。因此界面张力大的组合，例如己烷-水，自然生成的液滴直径为 5 mm 左右，因此在约 2 mm 内径的分离管内不能生成液滴，即使选择任何以一相作为固定相都将以活塞流流动，用泵送入的移动相可将固定相挤出。最适的二相间界面张力约为 10 dyn/cm^2。得到适当大小液滴的溶媒系统汇于表 4-1。表 4-1 的组成是一个大致的标准，即使作一些变更也能得到适当大小的液滴，但在实际应用时，应该用数根分离管以确保能生成液滴。

表 4-1　用于液滴逆流法的溶酶系统

正丁醇-乙酸-水	4:1:5
正丁醇-吡啶-水	5:2:10
正丁醇-吡啶-水	10:1:10
正丁醇-0.1% 乙酸-吡啶	5:11:3
正丁醇-正丙醇-水	2:1:3
异丁醇-三氯乙酸-水	120:1:160
异丁醇-1% 二氯乙酸	1:1
氯仿-乙酸-水	2:2:1
氯仿-苯-甲醇-水	15:15:23:7
氯仿-甲醇-水	35:65:40
二氯甲烷-甲醇-水	10:5:5
己烷-乙醇-水-乙酸乙酯	5:4:1:2
乙酸乙酯-正丙醇-水	4:2:7

目前，液滴逆流分配法已经用于分离和提纯来自植物的各类天然产物。由于不使用固体载体，故没有不可逆的吸附。液滴逆流分配法特别适用于分离通常很难分离的苷类等极性植物成分，如皂苷类、强心苷、环烯醚萜苷裂环烯醚萜苷类、二萜苷类、多元酚类化合物、碳水化合物和环醇类等。

Hiller 等人综述了皂苷的分离方法，主要是用硅胶、纤维素或葡聚糖凝胶的柱层析法。通常柱层析方法需要很费时的溶剂梯度。逆流分配法也不适合皂苷的分离，因为仪器振摇会产生泡沫。液滴逆流分配法可避免这些缺点，所以对皂苷的分离是很理想的。

Tanimura 等人成功地分离出枣仁和枳椇树皮中的皂苷。他们用氯仿-甲醇-水(7:13:8)和氯仿-甲醇-丙醇-水(9:12:1:8)的上层溶液作为流动相进行上行层析。在著名的中国长寿药人参根的化学研究过程中，Tanaka 等人用液滴逆流层析法结合其他层析技术分离结构极为相似的达玛烷型皂苷。Otsuka 等人报道了几种人参皂苷的定量分析方法，他们用液滴逆流层析法分离人参的丁醇粗取物并用苯酚-硫酸处理各组分，用分光光度法在波长 490 nm 处测量所形成的特征性的橙色。这个方法也可用于测定柴胡及同属植物根中柴胡皂苷的含量。用氯仿-苯-醋酸乙酯-甲醇-水(45:2:3:60:40)为溶剂作上行洗提，可获得柴胡皂苷 a、b 和 c 基本分

离，见图 4-6。

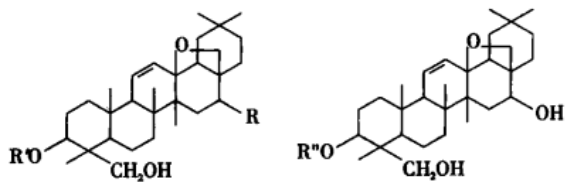


图 4-6 野生柴胡提取物所含成分

R:β-OH 柴胡皂苷 a;R:α-OH 柴胡皂苷 b;R′:葡萄糖(1-3)-岩藻糖;
R″:葡萄糖(1-6)-葡萄糖(3-1)-鼠李糖 c

在对欧洲夹竹桃的强心苷进行再研究中，Abe 和 Yamauch 分离出了具有特殊结构的新苷。其叶的粗提物先经过硅胶柱层析分离出二糖苷和三糖苷。将含二糖苷的部分进行液滴逆流层析用氯仿-甲醇-水(5:10:6)作溶剂，获得化合物 1 和 2。极性强的三糖苷 3 和 4 是用氯仿-甲醇-水(5:9:7)分离。

用液滴逆流层析法从唇形科植物 Ajuga pyramidalis 中分离出环烯醚萜苷，将其正丁醇提取物(1.4 g)用氯仿-甲醇-水(43:37:20，下行法)，分离到三个主要成分(图 4-7)。最先得到的是极性最大成分的混合物(680 mg)，组分 1(114 mg)和 2(508 mg)在薄层上显单一斑点。这些纯化合物经光谱分析，分别鉴定为哈帕苷和 8-O-乙酰基哈帕苷。全部分离过程仅需大约 8 小时。洗提剂总量不到 150 毫升。从固定相中还回收到次要成分的混合物 94 毫克。

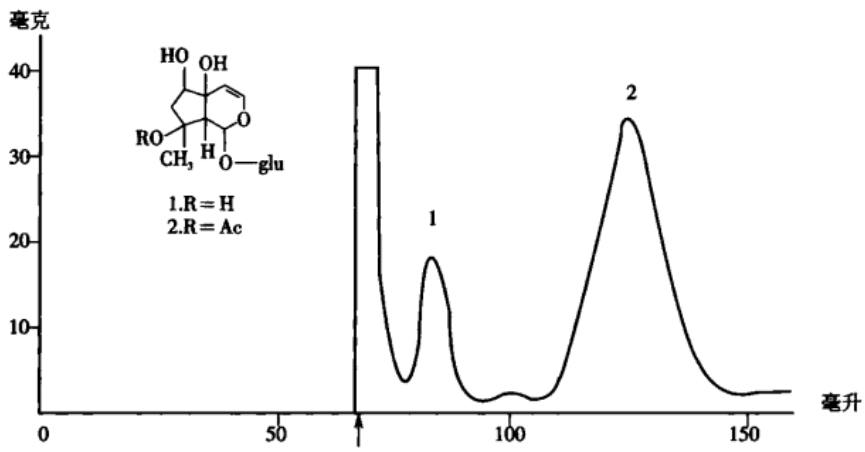


图 4-7 Ajuga pyramidalis 粗提物的 DCCC

龙胆苦苷(是龙胆的苦味成分之一)和结构类似的裂环烯醚萜苷也被液滴逆流层析法所分离。在等量的制备分离中，高效液相色谱(HPLC)的溶剂消耗要高得多。高效液相色谱法是很快速的，但为了避免污染层析柱，样品在注入前需预先经过麻烦的提纯。

至今，只有一例弱极性化合物，就是从竹柏中分离出具有细胞毒作用的两个去甲二萜双内酯类化合物。化合物 1 和 2 和具有极为相似的色谱特征，无论是逆流分配法还是高效液相色谱法都不能把它们分离开，惟有使用吸附层析和液滴逆流层析法相结合的技术才获得满意的分离。所用溶剂系统是氯仿-甲醇-水(7:13:8)，下行法。

在柱层析过程中，多元酚上的酸性羟基常在固定相上发生不可逆的吸附作用。向流动相

中加入酸可部分地避免这种吸附作用，这在分析工作中是常用的，然而在制备量的分离中把酸作为流动相的成分之一就不一定合适。如样品发生变质（如苷的水解）的危险，因长时间的操作和从较大体积的洗提液中回收样品而增加。应用液滴逆流层析法分离多元酚时，可用不同比例的氯仿-甲醇-水的混合物作溶剂。对于黄酮化合物、带有少数羟基及一个糖的类似物及带有一些游离羟基的苷元，用弱极性的下层溶液作流动相，下行法，可获得成功的分离，而极性较大的上层溶剂适用于分离极性大的单糖和双糖。例如紫威科植物黄钟花的粗提物用氯仿-甲醇-水（7∶13∶8）的上层作流动相，在 6 h 内分离出一个被鉴定为槲皮素-3-O 葡萄糖苷的纯品，分离极性大的黄酮苷可用正丁醇-醋酸-水（4∶1∶5），但由于溶酶系统黏度较大，所需分离的时间较长。液滴逆流层析法也用于从各种植物中分离碳键黄酮苷。Tanara 等人报告了一个值得注意的分离。从大叶风尾蕨的地上部分分离出 3-O-乙酰槲皮苷和 4-O-乙酰槲皮苷，用氯仿-甲醇-水（4∶4∶3）的上层作流动相，使化合物 1 和 2 得到满意的分离。

（2）双水相萃取技术

双水相萃取技术是瑞典 Per Albersson 教授首先发现并研究的一种利用液体分离材料的分离技术，由于其具有对生物产品稳定性好、易于放大的优点，而在生物大分子如蛋白质、核酸和细胞器等产品中得到广泛应用。

1）双水相形成的机理

双水相是依靠不同聚合物的不相溶性（incompatability）形成的。当两种高分子聚合物之间存在相互排斥作用时，由于相对分子质量较大，分子间的相互排斥作用与混合过程的熵增加相比占主导地位，一种聚合物分子的周围将聚集同种分子而排斥异种分子，当达到平衡时，即形成分别富含不同聚合物的两相。这种含有聚合物分子的溶液发生分相的现象即称为聚合物的不相容性。

2）双水相萃取的基本原理

双水相体系萃取分离原理是基于生物质在双水相体系中的选择性分配。当生物物质进入双水相体系后，在上相和下相间进行选择性分配，这种分配关系与常规的萃取分配关系相比，表现出更大或更小的分配系数。如各种类型的细胞粒子、噬菌体的分配系数都大于 100 或者小于 0.01。其分配规律服从 Nernst 分配定律，即：$k = c_t / c_b$，式中 c_t、c_b 分别代表上相、下相中的溶质（分子或粒子）的浓度。

研究表明，在相体系固定时，预分离物质在相当大的浓度范围内，分配系数 K 为常数，与溶质的浓度无关，只取决于被分离物质本身的性质和特定的双水相体系的性质。根据两相平衡时化学位相等的原则，从 Brownstedt 方程式求得分配系数 K，即：

$$\ln K = \frac{\Delta E}{kT} = M \cdot \frac{\lambda}{kT}$$

式中　M——物质分子量；

λ——系统的表面特性系数；

k——波尔兹曼常数；

T——温度。

在实际单元操作中，由于无法固定整个双水相体系，也很难确切地知道被分离的原液含有多少其他物质，这些因素共同作用和影响，使整个体系变得相当复杂，因而目前尚没有定量的关联模型能预测整个体系的分配关系。最佳的操作条件须依靠实验得到。

3)可形成双水相的双聚合物体系

可形成双水相的双聚合物体系:如聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)/葡聚糖(dextran, Dx)、聚丙二醇(polypropylene glycol)/聚乙二醇和甲基纤维素(methylcellulose)/葡聚糖等。双水相萃取中常采用的双聚合物系统为PEG/Dx,该双水相的上相富含PEG,下相富含Dx。除双聚合物系统外,聚合物与无机盐的混合溶液也可形成双水相,例如,PEG/磷酸钾(K_3PO_4)、PEG/磷酸铵、PEG/硫酸钠等常用于生物产物的双水相萃取。PEG/无机盐系统的上相富含PEG,下相富含无机盐。表4-2为几种典型的双水相系统。

表4-2 几种典型的双水相系统

聚丙二醇	聚乙二醇、聚乙烯醇
聚丙二醇	葡聚糖(Dx)
聚丙二醇	羟丙基葡聚糖
聚乙二醇(PEG)	聚乙烯醇、Dx
聚乙二醇(PEG)	磷酸钾、硫酸镁
聚乙二醇(PEG)	硫酸钠、硫酸镁
硫酸葡聚糖钠盐	聚丙烯乙二醇
羧基甲基葡聚糖钠盐	甲基纤维素
羧甲基葡聚糖钠盐	羧甲基甲基纤钠盐

4)双水相萃取流程

图4-8为典型的两级双水相萃取酶的流程。

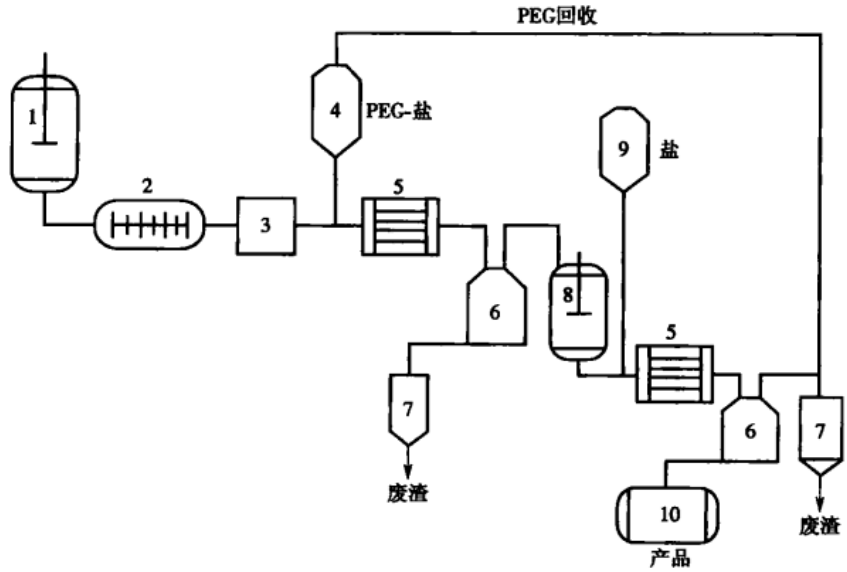


图4-8 两级双水相萃取酶的流程

1—细胞悬浮液 2—细胞破碎机 3—冷却器 4—PEG-盐贮罐 5—混合器 6—离心机 7—废渣相贮罐 8—暂存罐 9—盐贮罐 10—酶液贮罐

采用双水相萃取时，通常将蛋白质分配在上相(PEG)，细胞碎片分配在下相(盐)。反过来对相的分离不利，因为当上相固含量高时，分离机的性能会受到影响。在操作时、单位重量相系统中料浆的加入量是一个重要的参数。显然，料浆的加入量愈多愈经济，但过量的浆会影响原来聚合物的成相系统，使分配系数降低，结果收率降低。根据经验，一般每 1 kg 萃取系统处理 200 ~ 400 g 湿菌体为宜。

5) 双水相萃取的应用

双水相萃取分离技术已应用于蛋白质、生物酶、菌体、细胞、细胞器和亲水性生物大分子以及氨基酸、抗生素等生物小分子物质的分离、纯化。生物酶类在双水相的分离和纯化中，部分已经实现了工业化。如工业化分离甲酸脱氢酶处理量达到 50 kg 湿细胞规模，萃取收率在 90% 以上，纯化因子为 1 ~ 8。在细胞、蛋白质、病毒、抗生素等物质的分离方面，文献陆续报道，如用 PEG / 无机盐体系分离含胆碱受体的细胞；用双水相体系从牛奶中纯化蛋白；用 PEG/NaDS 双水相体系对脊髓病毒和线病毒进行纯化；用 PEG / K_2HPO_4 双水相体系处理青霉素 G 发酵液等等的回收率、分配系数均达到较大值。

同时，基于双水相萃取技术开发的分析检测技术是一项潜在的有应用价值的生化检测分析技术。这一技术已成功地应用于免疫分析、生物分子间相互作用力的测定和细胞数的测定。如强心药物异羟基毛地黄毒苷(简称黄毒苷)的免疫测定，双水相体系检测螺旋霉素的电化学方法都利用生物物质在双水相体系的分配系数的不同为基础进行的分析。

20 世纪 90 年代以来，双水相萃取还用于天然产物的分离纯化，如表 4-3 所示。

表 4-3　双水相萃取技术在天然产物分离中的应用

分离天然产物	双水相体系	分离效率
蜕皮激素(ecdysone)	UNON/Reppal PES	88% ~92%
黄芩苷(baikalin)	EOPO/K_3PO_4	分配系数为 30 ~ 35
谷胱甘肽	EOPO/K_3PO_4	产率达 80% 以上
甘草酸	EOPO/K_3PO_4	甘草酸单铵盐的总收率达 68.4%
甘草素	乙醇/K_3PO_4	收率为 91%，纯化倍数 2.6
银杏黄酮	PEG/K_3PO_4	相比为 0.56，萃取率达 98.2%

双水相萃取还可以应用在青霉素的提取，对青霉素发酵液而言，将其提取到 PEG 相以后，结合传统提取工艺的溶媒萃取法，用醋酸丁酯(BA)进行反萃，再结晶。对 1 000 mL 青霉素发酵液进行处理，可得到青霉素晶体 7.228 g，晶体纯度 84.15%，三步操作总收率 76.56%。该法与青霉素提取的传统工艺相比，该工艺可直接处理发酵液，免去了发酵液过滤和预处理，减轻了劳动强度；将三次调节 pH 值改为只需调节一次，减少了青霉素的失活；将三次萃取该为一次萃取过程，大大减少了溶媒用量，缩短了工艺流程，显示了双水相萃取技术在抗生素提取中潜在的应用价值。

另外，泰乐菌素是禽畜专用的大环内酯类抗生素，能预防和治疗各种禽畜多发病症，在国际上被广泛用作饲料添加剂。但是泰乐菌素发酵很复杂，且发酵液呈黏稠的流态体，即使在经过预处理后，过滤仍很困难，过滤时产品损失严重。利用全发酵液双水相萃取技术可以不需要进行固液分离直接对泰乐菌素产物进行萃取分离。

(3)反胶团萃取

1)反胶团萃取的原理

反胶束(reversed micelle)是双亲物质在非极性有机溶剂中自发聚集体,又称为反胶团、逆胶束(inverse micelle)。反胶团萃取是利用水在有机相中形成的胶团而萃取易在有机相中变性的蛋白质等物质大分子活性物质。反胶团的原理主要是利用溶解度差异。

2)影响反胶团萃取的主要因素

影响反胶团萃取过程的主要因素有表面活性剂的种类、浓度、水相 pH 值、水相离子强度和温度等。一般说来,阳离子表面活性剂如季铵盐形成的反胶团体积较小且需要助表面活性剂,而含聚氧乙烯链的非离子表面活性剂可形成体积较大的反胶团;控制水相 pH 值和调节水相离子强度则是实现蛋白质萃取/反萃取循环的重要手段;而温度的升高不利于极性物质在"水池"中的溶解。

3)反胶团萃取在药物中的应用

反胶团萃取在药物方面的应用主要集中在各种蛋白、抗体、抗生素的萃取上。如 Su CK 等用 AOT/异辛烷体系从初乳乳浆中分离免疫球蛋白-G(lgG),反胶团相中提取其他蛋白,水相中得到的 lgG 纯度达90%以上,免疫活性无损失;Fujiwara T 等用十六烷基三甲基氯化铵/二氯甲烷-环己烷(体积比 1:1)反胶团在制药过程中除去莨菪碱;Fadnavis NW 等用 AOT/异辛烷体系从发酵液中萃取多种抗生素,如红霉素、苄基青霉素及环己酰亚胺,活性无损失。

反胶束用于抗生素分离的研究报道非常少。但有关的报道均表明,反胶束用于抗生素的分离提取是可行的。以氨基糖苷类抗生素为代表,HDEHP (二-2-乙基己基磷酸)/异辛烷反胶束可以萃取氨基糖苷类抗生素。

4.1.1.4 沉淀法

(1)铅盐沉淀法

铅盐沉淀法为分离某些中草药成分的经典方法之一。由于醋酸铅及碱式醋酸铅在水及醇溶液中,能与多种中草药成分生成难溶的铅盐或络盐沉淀,故可利用这种性质使有效成分与杂质分离。中性醋酸铅可与酸性物质或某些酚性物质结合成不溶性铅盐。因此,常用以沉淀有机酸、氨基酸、蛋白质、黏液质、鞣质、树脂、酸性皂苷、部分黄酮等。可与碱式醋酸铅产生不溶性铅盐或络合物的范围更广。通常将中草药的水或醇提取液先加入醋酸铅浓溶液,静置后滤出沉淀,并将沉淀洗液并入滤液,于滤液中加碱式醋酸铅饱和溶液至不发生沉淀为止,这样就可得到醋酸铅沉淀物、碱式醋酸铅沉淀物及母液三部分。

然后将铅盐沉淀悬浮于新溶剂中,通以硫化氢气体,使分解并转为不溶性硫化铅而沉淀。含铅盐母液亦须先如法脱铅处理,再浓缩精制。硫化氢脱铅比较彻底,但溶液中可能存有多余的硫化氢,必须先通人空气或二氧化碳让气泡带出多余的硫化氢气体,以免在处理溶液时参与化学反应。新生态的硫化铅多为胶体沉淀,能吸附药液中的有效成分,要注意用溶剂处理收回。脱铅方法,也可用硫酸、磷酸、硫酸钠、磷酸钠等除铅,但硫酸铅、磷酸铅在水中仍有一定的溶解度,除铅不彻底。用阳离子交换树脂脱铅快而彻底,但要注意药液中某些有效成分也可能被交换上去,同时脱铅树脂再生也较困难。还应注意脱铅后溶液酸度增加,有时需中和后再处理溶液,有时可用新制备的氢氧化铅、氢氧化铝、氢氧化铜或碳酸铅、明矾等代替醋酸铅、碱式醋酸铅。例如在黄芩水煎液中加人明矾溶液,黄芩苷就与铝盐络合生成难溶于水的络化物而与杂质分离,这种络化物经用水洗净就可直接供药用。

(2)试剂沉淀法

生物碱盐的溶液中,加入某些生物碱沉淀试剂(见生物碱性质下),则生物碱生成不溶性复盐而析出。水溶性生物碱难以用萃取法提取分出,常加入雷氏铵盐使生成生物碱雷氏盐沉淀析出。又如橙皮苷、芦丁、黄芩苷、甘草皂苷均易溶于碱性溶液,当加入酸后可使之沉淀析出。某些蛋白质溶液,可以变更溶液的 pH 值利用其在等电点时溶解度最小的性质而使之沉淀析出。此外,还可以用明胶、蛋白溶液沉淀鞣质;胆甾醇也常用以沉淀洋地黄皂苷等。可根据中草药有效成分和杂质的性质,适当选用。

利用紫杉醇在己烷溶液中产生沉淀的特性来分离精制紫杉醇,即先用有机溶剂浸提植物体,再用合成吸附剂处理粗提物,过滤,向滤液中加入己烷就可得到粗紫杉醇沉淀。此流程适用于从红豆杉属植物培养细胞中大规模提取紫杉醇。

4.1.2　离子液体

4.1.2.1　离子液体在分离中的应用

离子液体几乎没有蒸汽压、没有着火点、以及对无机、有机物的良好的溶解能力。因此它们被用于液液萃取(LLE)、液相微量萃取(LPE)、和固相微量萃取(SPE)、色谱和毛细管电泳分离中。

(1)在液液萃取(LLE)中的应用

用离子液体作为萃取相与一般的萃取过程一样,需要解决以下的问题。

分配系数,即选择性溶质的分配系数大当然好。但是只按照最先的设想,对挥发性溶质只要能溶解在离子液体中,并有一定的选择性,通过加热即可把溶质分离出来,分配系数不大也可以进行萃取,但是效率差些。

扩散速度,离子液体与混合物接触,溶质在两相分配达到相平衡的快慢取决于扩散速度,因为离子液体黏度比较大,扩散速度慢,目前解决的办法主要有:一是研制黏度小的离子液体;二是升高温度,温度升高离子液体的黏度下降较快;三是加适量的有机溶剂,加入有机溶剂也能使离子液体的黏度下降得较快。

交叉污染问题,比如用离子液体从水中萃取有机物,虽然所用的离子液体是憎水性的,但是它与水还是有一定的相互溶解度,在水中有一些离子液体,虽然浓度不大,但其分离和回收就成为一个问题。解决办法:研制憎水性更强、在水中溶解更少的离子液体;找到从水中分离回收少量离子液体的有效办法,如用二氧化碳加压使液相分裂的方法。

目前已有很多报道利用离子液体从水溶液中萃取各种各样的有机物,包括苯的取代物及其同系物、生物燃料、生物过程中的红霉素-A、青霉素等。

Ana Soto 等研究了在 pH 值为 4 和 8 时,两种抗生素-阿莫西林和氨苄西林在水溶液和离子液体([OMIM][BF_4])中的分离作用,研究表明室温型离子液适于上述两种抗生素的萃取,pH 值以及它们的化学结构对于它们在水相和离子液体中的分离有很大的影响。最后用 NRTL 模型对实验数据进行校正。

以氯化 1-丁基-3-甲基咪唑/盐的二相体系与高效液相色谱联用,用来分析罂粟栗果皮中的主要的罂栗碱,所加入的盐的 pH 值及其盐析能力对于相分离有很大的影响。当加入碱或碱性盐时,如 KOH、NaOH、K_3PO_4、K_3HPO_4、K_2CO_3或 Na_2HPO_4时可以形成二相体系,其顺序为 $K_2CO_3 > K_3PO_4 > K_2HPO_4 > KOH$;而加入中性或酸性盐时,如阴 KH_2PO_4、$(NH_4)_2SO_4$、NaCl 或

KCl 则不行。该方法也被用于萃取人尿液中的睾酮和表睾酮，所用的离子液体也为氯化 1-丁基-3-甲基咪哇，所用的盐为 K_2HPO_4，研究结果表明，在一步萃取中，其萃取率均达到了 80% ~ 90%，与常用的有机溶剂相比，有着不容忽视的优点，无毒害，而且需要的离子液体试样少。

(2)在液相微量萃取(LPME)中的应用

液相微量萃取(LPME)具有良好的选择性，高的萃取效率，很好的重现性，且很廉价，可以为高效液相色谱的测定做试样富集及预处理。但是，用普通有机溶剂作萃取剂，如 1-辛醇、四氯化碳等，其液滴体积小，所能吸附的被测质相对较少，对于高效液相色谱来说，它的灵敏度还不够，并且 LPME 选用的有机溶剂大都不适合反相液相色谱，但如果改用离子液体作萃取剂，就可以改善这种状况。

例如，[CnMIM][PF_4](n=4,6,8)黏度大，与水不互溶，与有机溶剂分互溶，用它作 LPME 的萃取剂，则可以在微量注射器的探针上聚集一滴体积相对较大的液滴，而且能够停留相对长一点的时间，这样就可以提高灵敏度。使用该方法时离子液体的密度、黏度和溶解性能对待测物质的萃取效率有明显的影响。目前已有报道利用该方法来富集水样中的烃基酚(4-壬基酚、4-叔-辛基酚)。

对于大多数挥发性的多环芳香烃、萘而言，利用液面顶空萃取(headspace extraction)的 LPME 的富集因子几乎是直接浸入 LPME 的三倍。

(3)在固相微量萃取(SPME)中的应用

以离子液体为基础的 LPME 并不适合气相色谱，因为离子液体是不挥发性的，因此有人以[C_8MIM][PF_6]为涂层，用 SPME 方法，液面顶空萃取(headspace extraction)油漆中的 BTEX。在每一次萃取开始，SPME 纤维上涂上[C_8MIM][PF_6]，然后萃取被测物，再解吸至气相色谱的注射口，最后用溶剂把涂在纤维的[C_8MIM][PF_6]洗脱下来。与通常应用很广的市场上能够买到的 SPME 纤维相比，这种可解吸的离子液体涂布的纤维每一次测定的花费要小，并且它可以再生，夹带物也少。

目前，工业生产牛磺酸最后都需要把牛磺酸从硫酸钠中分离出来，而牛磺酸不溶于大多数有机物，并且它的熔点(328 ℃)和分解温度(315 ℃)非常接近，因此，结晶和反复电渗析。这两种方法产率都不高，而且能量消耗大，操作复杂。Gu 等人则以氯化二烃基咪唑离子液体作为浸取剂，选用不同的有机溶剂为沉淀剂，浸取分离牛磺酸和硫酸钠，结果表明，当乙腈做沉淀剂时，二者的分离效果最好。而且经乙醇离析后可得到产率 98.15% 以上的牛磺酸，纯度超过 99.15%，且离子液体可以重复使用多次。Du 等人首次以[BMIM]Br 水溶液为萃取剂，利用微波辅助萃取的方法从根茎药材虎杖中提取白藜芦醇。并采用正交设计的实验方法讨论了固体样品颗粒大小，固液比例，萃取温度，时间等对萃取效果的影响。结果表明，在最佳萃取条件下，一步萃取对白黎芦醇的萃取效率达到 92.8%，回收率达到 93.7% ~ 103.2%。

(4)在色谱中的应用

1)在气相色谱中的应用

Armstrong 等人首次利用[C_4MIM][PF_6]和[C_4MIM]Cl 作为气相色谱的固定相，研究了各种物质和离子液体的相互作用和保留值。结果表明，离子液体用作色谱固定相表现出双重性质：对于非极性物质如烃类，保留因子小，但选择性好，离子液体的行为类似非极性固定相；对于给出质子的物质如醇类，保留时间长，离子液体的行为类似极性固定相，因此离子液体既可以分析极性物质如醇类，也可以分析非极性物质如烃类。[C_4MIM]Cl 与质子给予体和接受体

分子的结合能力更强，而[C_4MIM][PF_6]与中性分子的结合能力更强。这种现象可以用线形自由能近似来解释说明。

当用常用的离子液体作为固定相时，也有一些缺点，包括所能承受的最大温度比较低，通常低于200℃；对一些被测物（如醇类和酸类）的柱效不高；以及对一些分子的豁着力很强，不容易洗脱（包括一些酸和碱）。为了解决这些问题，Armstrong 等研制了两种新的用于气相色谱固定相的大分子咪唑型离子液体：1-苯甲基3-甲基咪唑三氟甲磺酸盐（[BeMIM][CF_3SO_3]）和1-(4-甲氧苯基)3-甲基咪唑三氟甲磺酸盐（[MPMIM][CF_3SO_3]）。这两种新型离子液体在250℃以下具有良好的热稳定性，峰形具有良好的对称性，并且同样具有上述双重性质，与一般的固定相相比，它们更适合分离同分异构物。

2）在液相色谱中的应用

液相色谱以及薄层色谱中常用硅藻土作为固定相。它们具有表面酸度，它的表面酸度主要是由自由或独立的甲硅烷醇引起的。这对于物质分离有影响，尤其是分离碱性物质时，就是酸性物质的保留值也会因为静电排斥现象而受到影响。目前，消除该影响的主要方法是在洗提液中加入烷基胺或其他的氨性冷却剂，但是也并不能完全消除。然而，咪唑阳离子可以与甲硅烷醇基团作用，在色谱柱烷基硅表面与待测物中的极性基团竞争甲硅烷醇基团，因此，可以有效的掩蔽残留的甲硅烷醇，改善峰形，同时也可以减少待测物的保留时间。如在流动相中加入0.5～1.5%（v/v）的四氟化硼咪唑离子液体，就可以很好的分离即使用纯乙醇做流动相也不能洗脱的强碱性物质，如三乙醇胺、二甲基辛胺和氨水等。

Tang 等人在不使用任何挥发性溶剂的条件下，利用几种离子液体水溶液作为流动相，分离了青皮、陈皮、枳皮及枳实提取物中的真蝉胺，脱氧肾上腺素和酪胺。实验结果表明，几种离子液体中，[EMIM][BF_4]的分离效果最好，pH 对保留因子的影响最为明显。该方法的灵敏度、准确性和重复性都很好。He 等人以1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐（[BMIM][BF_4]）作为液相色谱的洗脱剂分离麻黄素（降麻黄碱、麻黄碱、假麻黄碱以及甲基麻黄碱），可以减少峰尾，降低峰宽，提高分离度。实验中，随着离子液体浓度的增加，被测物质的保留时间起先增加随后减少，产生这种影响的主要原因可能是：咪唑阳离子和被测物质的极性基团在烷基硅表面对甲硅烷醇基团的竞争，以及 C_{18} 柱上较弱的双分子层结构。进一步实验证明，咪唑型离子液体适合 C_{18} 柱。

二烷基咪唑型离子液体包括[BF_4]$^-$阴离子的都是在水中稳定的物质，而且可以溶于液相色谱中常用的溶剂，如乙腈中。因此离子液体能够添加在这些溶剂中作为液相色谱的流动相。

（5）在毛细管电泳中的应用

在毛细管电泳、毛细管区域电泳中，离子液体可作为电解液、电解液的添加剂、毛细管的共价涂层试剂；它可用在溶液或非溶液系统中。

离子液体与乙腈互溶使得它们易于调节被测物质的流动性和在非水相毛细管电泳分离。很多情况下，在有机溶剂中具有良好的溶解性能的室温离子液体可以在非水相毛细管区域电泳中用作添加剂。非水相毛细管电泳（NACE）是用纯有机溶剂或其混合物作电解质溶液，因为可以选择不同的有机溶剂，所以它的选择性比毛细管电泳要好，同时又可以提高疏水水性化合物的溶解能力，并且能够降低电泳电流。因此，有人用各种不同的阴、阳离子合成的离子液体，加入到乙腈中作为电解液填加剂来分离非水溶性的染料以及分离测定酚、布忍斯特酸和多元酚化合物。阴离子的性质以及离子液体的浓度对缓冲系统的总的电泳移动速率有影响。

1,3 二烷基咪唑盐离子液在空气和水中稳定性好,并且能够与乙腈互溶,常被用于毛细管电泳中。加烷氧基团到咪唑阳离子上形成新的离子液体,该离子液体具有很强的抗静电能力。二烷基咪唑型离子液体也被用于非水相毛细管电泳中作为缓冲电解液。

Tian 等用 1-烃基咪唑型离子液体在毛细管区域电泳中作为电解液背景,同时测定大黄中的五种蒽醌-芦荟大黄素、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚,大黄酸。

在胶束电动色谱法(MEKC)中,用十二烷基磺酸钠(SDS)做表面活性剂,1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐([BMIM][BF_4])做修饰剂,硼酸盐-磷酸盐缓冲溶液(pH 为 9.2),分离测定五味子种子中的木酚素。

1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐([BMIM][BF_4])是目前所发现的在空气和水中稳定性最好,导电能力最好的室温离子液,并且能与水很好的互溶。

阳离子根同的离子液体,改变其阴离子,对其物理性质没有很大的变化,而其化学性质主要由其阴离子决定。例如由相同阳离子组成的盐在水和/或有机溶剂中的可否混溶主要取决于阴离子,正因为如此,它们可以在有机溶剂中作为电渗流的修饰剂。

4.1.2.2 *待测物质与离子液体的分离*

用离子液体作为化学反应的溶剂或用离子液体萃取有机物,最终需要从离子液中分离溶质,可以有许多种分离方法:对于挥发性溶质,可以蒸馏出来,不用精馏;对于不挥发性溶质或热稳定性差的溶质,可根据亲水、憎水性选用水或其他溶剂从离子液体中萃取溶质,但有交叉污染的问题有待解决且造成有机溶剂的使用;对于在水中溶解度随 pH 值变化有较大变化的物质,可以通过改变 pH 值来达到反萃取的效果;用超临界流体特别是 CO_2 从离子液中萃取溶质。

1999 年 Blanchard 等人首次提出将 CO_2 超临界流体应用到离子液体萃取上来,并成功用超临界 CO_2 从[BMIM][BF_6]中萃取萘,且两种溶剂均可恢复纯净,可重复利用。之后他们又对 20 种溶质,包括醇、酰胺、酮、苯的同系物及衍生物等,在[BMIM][BF_6] 中的溶解度规律以及用超临界 CO_2 从中萃取这些溶质的可能性进行了系统的研究。2002 年,Scurto 等人研究了离子液体-有机物-CO_2 三元系的液-液-汽三相平衡。研究发现,对有些离子液体-有机液体二元系完全互溶的情况,离子液体-有机液体-CO_2 三元系,如[BMIM][BF_6]-甲醇-CO_2 三元体系,在一定条件下接近临界区前会形成液-液-汽三相平衡,即由原先只有一个液相变为两个液相;继续加压,两相继续富集,加压到 K 点时变为液-汽两相,先前的上层液体与气相合并为一相;低临界点 LCEP 的出现与否及其大小取决于初始混合物的组成与温度,初始混合物离子液体的含量减少,LCEP 增大;当离子液体含量为 0 时,LCEP 点与 K 点重合,为甲醇-CO_2 二元体系的临界点;当温度低于 CO_2 的临界温度 31℃时没有 K 点。

总之,用超临界 CO_2 从离子液体中萃取溶质,不会造成交叉污染,更是减少了有机溶剂的使用,是一种新型的绿色化学方法。可以预测,随着对离子液体结构设计和性能研究不断深入,离子液体在天然活性成分萃取分离中,将具有广泛的应用前景。

4.1.3 液膜萃取

液膜萃取技术自 1968 年由 Norman 首先提出来以后,便以其新颖独特的结构和高效的分离性能吸引了广泛的研究开发兴趣,并在冶金、医药、环保、原子能、石化、仿生化学等领域得到了一定的应用,具有较为乐观的应用前景。

液膜萃取过程主要包括制乳、传质、澄清、破乳等工序。首先用高速搅拌的方法将配置好的含有膜溶剂、表面活性剂、流动载体和其他增强添加剂的液膜溶液和待包封的内相试剂制成较稳定的油包水型或水包油型乳状液，再在适度搅拌下把它加入料液相中，形成油包水再水包油型或水包油再油包水型的较粗大的乳状液珠滴，其中间所夹的油层或水层即为液膜。料液中待分离的溶质便通过该液膜的选择性促进迁移通过膜进入到乳状液滴的内相中，经澄清实现乳状液与料液的分相，富集了待分离溶质的乳状液经破乳器破乳后回收内相浓缩液，分出的膜相成分可返回制乳器重新形成新鲜乳状液膜，循环使用。

液膜萃取技术由于其良好的选择性和定向性，分离效率高，因此，它的研究和应用广泛。例如，①烃类混合物的分离，这类工艺已成功的用于分离苯-正己烷、甲烷-庚烷、庚烷-乙烯等混合体系；②含酚废水处理，采用液膜萃取技术处理含酚废水效率高、流程简单；③从铀矿浸出液中提取铀。

对于液膜萃取技术较传统工艺具有一定的优点，但该技术目前得到大规模使用的例子尚少，一方面是对液膜萃取机理的研究尚不充分，还缺少足够的数据、资料来评价液膜技术在商业上应用的可能性和经济性；另一方面尚存在液膜的稳定性、乳状液膜的溶胀、破乳等技术问题。但液膜分离的高效、快速、高选择性、应用面广等优点使它多年来一直受到关注和研究，其有关理论和应用技术正在得到进一步完善和发展。随着液膜技术的进一步完善，液膜萃取技术将有希望在天然产物的分离中得到应用。

青霉素 G 的工业提取，传统方法是使用醋酸丁酯或醋酸戊酯溶剂萃取。溶剂萃取存有溶剂用量大、其挥发性和水溶性亦大、损耗严重等不足。另外，为了保证足够的分配比，被萃液的 pH 必须很低(2.0～2.5)，在此 pH 下，青霉素不很稳定，势必影响实际回收率. 采用液膜法萃取青霉素，是对溶剂萃取的一个很好的改进。

习　题

1. 液体分离材料的分离方法有哪些?
2. 传统溶剂萃取分离的方法有哪些?
3. 离子液体在分离中的应用有哪些?

4.2　吸附和层析在药物分离中的应用

4.2.1　吸附

吸附是自然界存在的最常见的现象之一，也是典型的利用固体分离材料进行分离操作的过程之一。在历史上人类很早就能够利用吸附作用来达到将某些混合物分离的目的。18 世纪末在生产上已应用骨炭脱除糖水溶液中的色素，20 世纪 20 年代初首次出现从气体中分离酒精和苯蒸气与从天然气中回收乙烷等碳氢化物的大型生产装置。今天吸附分离过程已经发展成为分离气体和液体混合物的重要方法，在药物和天然产物等领域得到广泛应用。

4.2.1.1　吸附作用

从科学的角度说，吸附作用是两个不可混合的物质相(固体、液体或气体)之间的界面性

质,在这种两相界面上一相的组分得到浓缩,或者两相相互吸附形成界面薄膜。简言之,固体或液体物质表面对气体或液体溶质分子的吸着现象即称为吸附,其中固体或液体物质称为吸附剂,被吸附的物质称为吸附质。吸附作用基本上是界面上分子间或原子间作用力所产生的热力学性质所决定的,其过程分为物理吸附和化学吸附两大类。物理吸附是一种只通过弱相互作用进行的可逆性吸附;吸附剂和吸附质之间是以非共价键结合的,物理吸附作用的能量一般小于 63 ~ 84 kJ/mol。在物理吸附过程中,液体或气体中的分子通过范德华引力、偶极-偶极相互作用、氢键等在固体材料的表面上结合。化学吸附一般涉及吸附剂和吸附质之间的强相互作用,包括吸附质内或吸附之间原子的重排,吸附剂表面和吸附质之间发生化学反应形成共价键、配位键或离子键。化学吸附过程的能量一般超过 84 ~ 126 kJ/mol。另外,在生物作用下也可以产生物吸附。

4.2.1.2 吸附分离过程

吸附分离工程是利用混合物中各组分与吸附剂间结合力强弱的差别,即各组分在固相(吸附剂)与流体相间分配不同的性质使混合物中难吸附与易吸附组分分离的技术。它的特点是合适的吸附剂对各组分的吸附可以有很高的选择性,因此它适用于用精馏等方法难以分离的混合物的分离和气体与液体中微量杂质的去除。此外,吸附过程的操作条件比较温和,使它适用于生化产品的分离。因此,吸附在药物和天然产物的分离中起到广泛作用。

通常吸附分离过程包括吸附和解析(再生)两部分。解析与再生的目的有二:第一,如吸附质是有用的物质,通过解析可以回收有用的物质;第二,使吸附剂恢复原状,重新循环使用,少数情况下吸附质不能解析,则用加热或其他化学反应等方法将吸附质脱掉或直接连同吸附剂一起废弃。其中,吸附剂的选用至关重要。通过设计出能与吸附质具有特定相互作用的吸附剂,就可以将一定的吸附质从混合物中高选择性地分离出来。吸附作用的这种选择性在科学技术与工业生产的许多方面具有重要应用价值。

4.2.1.3 吸附分离材料

顾名思义,吸附分离材料是一类具有吸附分离功能的材料,在分类上有许多方法。从材料的化学结构角度分类,可以分为无机吸附剂、有机高分子吸附剂和碳质吸附剂三类;按材料的吸附机理进行分类,可以分为化学吸附剂、物理吸附剂和亲和吸附剂三类;按材料的形态和孔结构进行分类,则可以分为球形颗粒(大孔和微孔型,后一种也可称为凝胶型)吸附剂、纤维型吸附剂、无定形颗粒吸附剂三类。

吸附剂一般有以下特点:大的比表面、适宜的孔结构及表面结构;对吸附质有强烈的吸附能力;一般不与吸附质和介质发生化学反应;制造方便,容易再生;有良好的机械强度等。衡量吸附剂的主要指标有:对不同气体杂质的吸附容量、磨耗率、松装堆积密度、比表面积、抗压碎强度等。用于滤除毒气,精炼石油和植物油,防止病毒和霉菌,回收天然气中的汽油以及食糖和其他带色物质脱色等。

吸附剂一般也分为有机物和无机物两类,有机物类如小麦胚粉,脱脂的玉米胚粉,玉米芯碎片,粗麸皮,大豆细粉以及吸水性强的谷物类等;无机物类则包括二氧化硅,蛭石,硅酸钙等。

4.2.1.4 树脂吸附分离技术

近年来,对药物和天然产物提取工艺的研究大都采用了吸附树脂,这是因为吸附树脂的品种较多,吸附能力大,不仅能用于多种成分的分离,而且易于实现工业化生产。

吸附树脂一般为 0.3 ~ 1.0 μm 的球粒,外观有白、黄、棕、黑等多种颜色,颜色的不同反映

出树脂在物理、化学结构方面的差异。

吸附树脂的特点主要是其多孔性。孔的结构、孔径、孔体积及孔的表面积等是影响其性能的关键因素。与其他吸附剂不同的是，吸附树脂的孔结构及各项指标能在很大的范围内进行调整，其化学结构也有很大的变化余地。因而吸附树脂有很多性能不同的规格和品种，可以满足多种应用领域的要求。

大孔吸附树脂是20世纪60年代发展起来的一类有机高分子聚合物吸附剂，具有很好的大孔网状结构和较大的比表面积，可通过物理吸附从水溶液中有选择地吸附有机物。大孔吸附树脂具有良好的吸附性能，主要应用于工业脱色、药物成分的分离和环境保护等领域。近年来，大孔吸附树脂已广泛应用于天然植物中活性成分，如苷类、黄酮、生物碱等大分子化合物的提取分离。对环烯醚萜苷、芍药苷、威灵仙总皂苷、淫羊藿黄酮、银杏总黄酮、延胡索生物碱、荷叶碱、多种天然色素、中药复方药物提取以及抗生素、维生素等生物化学制品的吸附分离都有良好的效果。

(1)大孔吸附树脂的性能和形态结构

大孔吸附树脂是由苯乙烯、二乙烯苯或甲基丙烯酸酯等聚合而成的高分子网状孔穴结构，其性质介于天然吸附剂(活性炭、硅胶和硅藻土)和离子交换剂之间，吸附特性与天然吸附剂类似，比离子交换剂更容易再生。

大孔吸附树脂优点如下：①选择性良好，无机盐的存在有利于吸附；②分离和浓缩有机物，得到的化合物灰份低；③物理化学稳定性高，不溶于酸、碱及有机溶剂，机械强度好；④吸附和解吸较快，吸附容量大；⑤品种规格多，可根据化合物的性质来选择适当结构或极性的吸附剂；⑥吸附树脂呈小球状，直径为0.2～0.8 mm，因此流体阻力比活性炭小，流速较快。

(2)大孔吸附树脂的分类

大孔吸附树脂的性能主要分为物理性能和化学性能。物理性能是指吸附树脂的孔径、孔容、比表面积等；化学性能则主要指吸附树脂的极性。一般来说，大孔吸附树脂的选用都是根据拟分离纯化对象的物理化学性能从上述两个方面考虑后确定选择合适的吸附树脂类型。到目前为止，在天然产物及中药有效成分分离纯化过程中应用较多的大孔吸附树脂主要分为非极性、弱极性、中极性、强极性。

1)非极性大孔吸附树脂

由苯乙烯(或甲基苯乙烯)、二乙烯基苯合成，偶极距约为1.0×10^{30} C·m。牌号如国外的AmberliteXAD-4、HP-40；国内的D-101、D-140、LD-605、HPD-100及XDA-5等。该类吸附树脂可从极性溶剂中吸附非极性物质。由于天然产物及中药有效成分的化学结构往往具有疏水的链段和苯环，因此这类吸附树脂使用最广泛。

2)弱极性大孔吸附树脂

由苯乙烯(或甲基苯乙烯)、二乙烯基苯及少量极性单体(如丙烯酸酯等)共聚而成。牌号如AB-8、D-141、DM-130等。该类吸附树脂吸附对象的极性(或水溶性)可较非极性树脂的吸附对象稍高。由于所加极性物质在吸附树脂内分布较为均匀，因此虽然用量较少但效果显著。这类吸附树脂既具有对分离纯化对象疏水链段较为亲和的性能；同时，由于含有少量的亲水链段，所以对分离纯化对象中的亲水部位也有一定的亲和性。从综合性能上看，该类吸附树脂的性能更为全面。

3)中极性大孔吸附树脂

该类吸附树脂由(甲基)丙烯酸酯和甲基丙烯酸乙二醇酯等中极性交联剂合成的。牌号为,国外的 AmberliteXAD-7,国内的 D-110、LSA-40、HPD-750 等。该类吸附树脂的极性较为适中,适用领域很宽。但由于合成制备的原因,其比表面积一般不高,只有 100 ~ 450 m^2/g,此外,由于多方面的原因,国内对该类吸附树脂的研究开发和应用工作开展的不多,在某种意义上限制了它的发展。

4)强极性大孔吸附树脂

这类吸附树脂主要是指含有腈基、酰胺基、亚砜等极性基团的吸附树脂。如国外的 AmberliteXAD-9、SiaionEX0021,国内的 D-160、XDA-8 等。该类吸附树脂也同样存在比表面积不高的缺点;但由于用途的特殊性,因而对其比表面积要求不高。强极性吸附树脂在天然产物及中药有效成分分离纯化过程中应用的最大特点是其对水溶性较强的物质的吸附,其他吸附树脂对这类物质往往无能为力。

(3)大孔吸附树脂的分离原理

大孔吸附树脂是吸附性和分子筛性原理相结合的固体分离材料。吸附树脂表面上的原子力场不饱和,有表面能,因而可以吸附某些分子以降低表面能。其吸附性能是范德华引力或产生氢键的结果,分子筛性是由其本身多孔性结构决定的。大孔吸附树脂可以有效地吸附具有不同化学性质的各种类型化合物,其吸附性能主要取决于吸附剂的表面性质,即表面的亲水性或疏水性决定了它对不同有机化合物的吸附特性。根据大孔吸附树脂的结构表面不带或带有不同极性的功能基,可分为非极性、中极性和极性三类,它们的结构特性和吸附性各异。非极性吸附树脂是由偶极距很小的单体聚合制得,不带任何功能基,孔表的疏水性较强,可通过与小分子内的疏水部分的作用吸附溶液中的有机物。极性吸附树脂是指含酰胺基、氰基、酚羟基等含氮、氧、硫极性功能基的吸附树脂,通过静电相互作用吸附极性物质。中极性的吸附树脂是含酯基的吸附树脂,其表面兼有疏水和亲水两部分。一般来说,非极性树脂在极性溶剂(加水)中吸附非极性物质,极性树脂则易在非极性溶剂中吸附极性物质,中极性树脂既可在极性溶剂中吸附非极性物质,又可在非极性溶剂中吸附极性物质。

(4)吸附作用的影响因素

1)树脂本身的化学结构

大孔吸附树脂的吸附性能主要取决于吸附剂的表面性质,即树脂的极性(功能基)和空间结构(孔径、比表面积、孔容)。王冰等研究了 9 种大孔吸附树脂,发现 D-101 型大孔吸附树脂柱层析适合分离纯化栀子中环烯醚萜苷类成分。

2)被分离成分的性质

被分离成分的分子量大小和极性的强弱直接影响到吸附效果。在同一种树脂中,树脂对分子量大的化合物吸附作用较大。化合物的极性增加时,树脂对其吸附力也随之增加。若树脂和化合物之间产生氢键作用,吸附作用也将增强。

3)洗脱剂的影响

根据极性"相似相溶"原理,对非极性大孔吸附树脂来说,洗脱剂极性越小,其洗脱能力越强,而对中极性大孔树脂和极性较大化合物。则用极性较大的溶剂较为合适。一般先用蒸馏水洗脱,再用逐渐增高浓度的乙醇、甲醇洗脱。多糖、蛋白质、鞣质等水溶性杂质会随着水流下,极性小的物质后下。对于有些具有酸碱性的物质还可以用不同浓度的酸、碱液结合有机溶

剂进行洗脱。

4)pH 值

中药中的许多成分有一定的酸碱性,在 pH 值不同的溶液中溶解性不同,在应用大孔吸附树脂处理这一类成分时 pH 值的影响显得至关重要。对于碱性物质一般在碱液中吸附酸液中解吸,酸性物质一般在酸液中吸附碱液中解吸。王冰等分离纯化栀子中环烯醚萜苷类成分,依次将药液 pH 调为 1.53,3.94,6.02,8.04,9.91,11.8,结果 pH 1.53 和 8.04 的吸附率较高,因上柱药液的 pH 为 1.53,故选择上柱前的药液不调节 pH。

5)原液浓度

一般树脂吸附量与上样溶液浓度成反比,通常以较低浓度进行吸附较为有利,如果上样溶液浓度偏高。则吸附量会显著减小。桂双英等研究表明 D-101 树脂对芍药苷的吸附率先随浓度的增加而增加,达到一定值后再随浓度增加而减小,而总吸附量则随浓度的增大而增大,达到一定值后基本不再变化。黄建明等研究表明如果原液浓度过低提纯时间增加,效率降低;原液浓度过高则泄漏早,处理量小,树脂的再生周期短。

6)温度

低温不利于大孔树脂的吸附,但吸附过程中会放出一定热量,操作温度对其吸附有一定的影响。潘廖明等对 LSA8 型树脂进行吸附动力学及热力学特性的研究,得到该树脂在不同温度下对大豆异黄酮的吸附等温线,分析得知该树脂在 35℃时对大豆异黄酮具有较好的吸附效果。

7)吸附平衡时间

吸附是一个以物理吸附为主、伴随化学吸附的过程,进行较缓慢,吸附平衡时间对其吸附也有一定的影响。梁平等研究发现,随着时间的增加,4 种树脂的吸附率也随着增加,当时间达到 8 h 之后,吸附率曲线升高缓慢,树脂的吸附率也达到最大,因此确定吸附时间约为 8 ~ 10 h。

8)其他影响因素

洗脱液的流速、树脂的粒径、树脂柱的高度也会产生一些影响,通常较高的洗脱液流速、较小的树脂粒径和较低的树脂高度有利于增大吸附速度,但同时也使单柱的吸附量有所降低。玻璃柱的粗细也会影响分离效果,当柱子太细,洗脱时,树脂易结块,壁上易产生气泡,流速会逐渐降为零。

(5)大孔吸附树脂在天然提取物分离纯化中的应用

天然植物提取物产业在 20 世纪 90 年代得到了飞速的发展,特别是欧美等发达国家,在回归大自然的潮流中,越来越多的人使用天然提取物制品。从 20 世纪 80 年代起研究人员开始将大孔吸附树脂及相关技术应用于天然提取物的制备和生产。由于吸附树脂对天然提取物化学成分具有十分有效的吸附分离纯化作用,大大促进了该项技术的推广应用,产生了较好的经济效益。吸附树脂在天然提取物分离纯化中的应用十分广泛,本文介绍其在银杏黄酮、大豆异黄酮、茶多酚等天然提取物中的应用。

1)在银杏提取物分离纯化中的作用

银杏提取物(ginkgo biloba L. extract,GBE)主要含有银杏黄酮及银杏内酯两大活性成分,出口指标要求其含量必须分别达到 24% 和 6% 以上。目前该提取物的生产在国内均采用大孔吸附树脂工艺,这也是大孔吸附树脂技术在天然提取物制备和生产中应用较为成功的例子之

一。常用的吸附树脂型号有 D-101、D-140、DM-130 及 AB-8 等,有的是单独使用,有些按体积(或质量)比各 50% 和聚丙烯酰胺混合使用。如何琦等采用自己研制开发的 D-140 型大孑 L 吸附树脂纯化银杏黄酮,运转 12 个周期平均收率为 3.54%,纯度为 24.54%,已用于工业化生产。提取液预处理方式对产品性能指标也有影响。卢锦花等采用 DM-130 型吸附树脂纯化银杏黄酮,发现体积分数为 70% 和 90% 的乙醇一水溶液洗脱剂解吸效果好,解吸率可在 90% 以上;吸附树脂使用 6 个周期后吸附率由 84.0% 下降至 56.6%,吸附率下降较快。韩金玉等采用 AB-8 等 5 种型号吸附树脂分离纯化银杏内酯和白果内酯,实验表明 AB-8 是一种较适宜的吸附剂。其主要特点是吸附量大且易于解吸,具有良好的吸附性能。崔堂兵等采用吸附树脂分离纯化银杏黄酮。发现弱极性吸附树脂 LSA-5B 及极性吸附树脂 NKA-12 具有较佳的吸附性能;在所有进行试验的吸附树脂中 LSA-5B 吸附量最大;达到 56 041 mg/g,用 95% 的乙醇洗脱,洗脱率为 85.23%。张国平等用 7 种国产吸附树脂纯化和精制银杏黄酮,结论是 SH-03 型吸附树脂具有最佳的吸附与洗脱性能。采用该吸附树脂加之较佳的纯化工艺,所有产品的黄酮苷含量可均在 24% 以上。倪学文等研究了 NAK-9、D4020 和 ADS-17 等型号的吸附树脂,大孔吸附树脂对银杏酚酸的吸附性能。结果表明,D4020 型吸附树脂具有较佳的吸附与洗脱性能,对银杏酚酸的吸附量可达 180.42 mg/g。

综上所述,大孔吸附树脂在银杏提取物制备中的应用效果是显著的,但也存在一些问题。比如:一次性过柱所得的提取物产品黄酮含量不够高,有的还必须和聚酰胺混合使用才能达到指标要求;吸附树脂的强度不佳,导致使用中出现树脂破裂或碎片脱落;耐不可逆污染性能差,导致树脂吸附与洗脱性能下降,使用寿命缩短等。此外,由于国内大孔吸附树脂生产厂家在生产手段及创新等方面的投人不够,产品质量指标不够稳定;同时,由于原料来源及成本上的考虑,虽然我国大孔吸附树脂产品在价格上有优势,但综合性能指标与国外同类产品相比还有一定的差距。因此,对国内银杏提取物的生产来说,除需进一步提高和改进工艺技术外,还要求在工艺中起关键作用的大孔吸附树脂在选择性、强度及耐污染方面能有大的改进和提高。

2)在大豆异黄酮分离纯化中的作用

大豆异黄酮是大豆生产过程中形成的一类次生代谢产物。近年来,许多研究表明,大豆异黄酮具有抗氧化性、抗癌、预防骨质疏松症、预防心血管疾病、改善妇女更年期障碍、抗衰老等诸多生理功能。同时,我国是第三大豆生产国,具有丰富的原料来源;而且大豆异黄酮可以从低价格的大豆下脚料如豆粕中提取。据不完全统计国内已上市的大豆异黄酮保健品品种有 30 余种。因此,研究开发大豆异黄酮的提取、分离纯化工艺具有十分重要的经济意义,得到国内相关领域研究人员的高度重视。概括起来,大豆异黄酮的分离纯化工艺主要有有机溶剂萃取法、酸沉淀法、絮凝剂法、离心法、离子交换法及大孔吸附树脂层析柱法等。研究和生产上应用得较多的是大孔吸附树脂层析柱法。如姜爱丽等采用 D-152 吸附树脂对大豆异黄酮类成分的提取纯化进行了研究,提出了一种可用于大规模提取异黄酮类成分的有效方法。正交实验表明,乙醇溶液提取大豆异黄酮的最佳条件为:乙醇浓度 80%,水浴温度 100 ℃,料液比 1/10,提取时间 80 min,浸提 2 次。按此工艺时粗大豆异黄酮的提取率为 0.625%,精大豆异黄酮的提取率为 0.506 5。Deoxyribose 实验表明,大豆异黄酮提取物具有较强的清除氧自由基的能力。马亚军采用多种工艺对大豆中的异黄酮类化合物进行提取。结果表明,以 D-葡糖酸-6-内酯水溶液提取、乙醇沉淀除杂并结合 DM130 大孔吸附树脂柱层析,能有效分离大豆异黄酮。提取物异黄酮含量 361.621 mg/g,收率为 0.413%。关海君等采用 80% 的乙醇溶液萃取脱脂

豆粕，将浸取液蒸发浓缩后，用正己烷萃取脂溶性物质，用盐酸除去蛋白，经分离后用大孔吸附树脂纯化，最后用丙酮萃取提纯，大豆异黄酮纯度可达到 70.56%，其中大豆苷元占 44.665%，染料木黄酮糖苷占 55.345%。于阿娟等研究了大豆异黄酮制品的精制条件，并提出了较佳工艺路线。乙醇提取液经冷冻离心、浓缩，再冷冻脱脂、等电点沉淀处理，初步去杂，大孔吸附树脂吸附、水洗，30% ~95% 乙醇洗脱大豆异黄酮，减压浓缩，可得到大豆异黄酮精制品。不同的洗脱梯度可得到不同纯度的大豆异黄酮制品，最高纯度可达 42.97%。冯建光等研究了几种大孔吸附树脂对提取母液中大豆异黄酮的吸附及洗脱性能，从中筛选出了 D4020 树脂，对母液中的大豆异黄酮进行了纯化，纯化后产品的纯度可达 40% 以上。李文亮等应用 S-8 极性大孔吸附树脂对酸解提取物稠膏中大豆异黄酮进行吸附饱和度实验，结果发现每 17 g 的 S-8 大孔吸附树脂可吸附 1.514 64 g 酸解提取物，吸附 0.337 g 大豆异黄酮。

目前，国内的大豆异黄酮生产工艺由于技术的有效性和成本考虑，绝大部分是采用大孔吸附树脂柱层析技术。虽然各生产厂都有自己的生产工艺和技术关键，但技术的核心还是吸附树脂的筛选和性能。从对吸附树脂的要求来看，现在各生产厂家所采用的吸附树脂都存在吸附量不高、对大豆异黄酮选择性不强、强度不够及容易污染等问题。由大孔吸附树脂的吸附机理所决定了大孔吸附对吸附对象的选择性不可能象离子交换树脂那样高，甚至不及聚酰胺的选择性；而这正是大孔吸附树脂的发展空间所在。因此，今后大孔吸附树脂的发展趋势是在保留自己原有优势的基础上提高吸附量和选择性。

3）在茶多酚分离纯化中的应用

茶多酚（tea polyphenols，TP）为茶叶中富含的一类多羧基的酚性物质。茶多酚是一类以儿茶素类（catechines）为主体的多酚类化合物，在茶叶中含量一般为 20% 左右，这样高的含量是其他植物难以比拟的。作为一种新型的天然食品抗氧剂，茶多酚于 1990 年被我国列入国家标准。茶多酚具有高效的抗癌、抗衰老、抗辐射、清除人体自由基、降血糖血脂等一系列药理功能，在油脂、食品、医药、日化等领域具有广阔的应用前景。因此，近年来国内外对茶多酚的提取纯化技术及应用研究日益关注，已有较多的文献报道。从近年来的文献报道来看，茶多酚的分离纯化工艺主要有：有机溶剂萃取法、金属化合物沉淀法、聚酰胺层析法、离子交换树脂法及大孔吸附树脂层析法等。各种工艺各有优缺点，本文仅就大孔吸附树脂工艺进行综述。董文宾等研究了用大孔吸附树脂制备茶多酚精品的工艺；用正交试验优化的浸提方案浸提茶叶所得茶叶浸提液，浓缩后调节 pH 值，使色素和咖啡碱预分离；再选用 NKA-2 大孔吸附树脂进行吸附柱层析，解吸剂用 80%（质量分数）乙醇，解吸液以乙酸乙酯萃取两次可得茶多酚精品，提取率 13.65%，纯度可达 94.72%。张效林等用树脂吸附法分离茶叶提取液中的茶多酚、咖啡碱，通过对树脂吸附、脱附性能的研究，确定了用 PA 树脂和 XDA 大孔吸附树脂二级吸附法生产茶多酚和咖啡碱的新工艺。该工艺避免了使用有毒溶剂，无外添加物质，工艺简单，能耗低，污染小。该实验还将溶解度参数理论应用于脱附剂选择，理论预测与实验结果吻合较好，在脱附剂选择的定量理论指导方面进行了新的尝试。张盛等以有机溶剂萃取制备的儿茶素粗品为原料，进行大孔吸附树脂柱层析法制备高纯度儿茶素（儿茶素含量大于 95%）的研究。选用了 12 种树脂为吸附剂，应用高效液相色谱对吸附过程中儿茶素含量与组分的变化做了系统研究。结果表明，以脱咖啡因儿茶素粗品为原料，AB-8 吸附树脂为柱填充料，收集过柱溶液一定区段内馏分，可制得高纯度儿茶素样品。产品得率为 65%，纯度大于 95%，EGCG 含量大于 55%，咖啡因含量低于 0.2%。陈海霞等采用树脂法从茶叶综合提取了茶多糖、茶多酚和咖啡

因3种有效成分进行了研究,通过对15种树脂静态吸附、动态吸附和解吸性能的比较,得到了从同一茶叶原料中连续提取3种有效成分的新工艺,即茶浸提液先后经聚酰胺柱层析、吸附树脂2号柱层析和D_{396}树脂柱层析,收集不同组分的解吸液,得到茶多糖、茶多酚和咖啡因3种产品,其收率分别为1.0%、4.9%、1.7%。和其他工艺相比较,大孔吸附树脂工艺具有不用有毒有机溶剂,耗能低,能一步完成分离纯化、浓缩精制的优点,认为是一种很有发展前途的茶多酚生产工艺。但时至今日还未见其工业化生产的报道;国内茶多酚生产工艺基本上还是采用溶剂萃取法。该工艺目前存在的问题是,由于茶多酚在茶叶中含量(一般为15% ~20%),和其他天然产物有效成分的含量(一般为千分之几到百分之几)相比即显得相当的高;而大孔吸附树脂的吸附容量有限(一般为湿树脂本身质量的3% ~5%);因此实施该工艺需要的吸附树脂量在远远大于银杏黄酮或大豆异黄酮;而大孔吸附树脂作为一次性投资占整个投资的比例还是比较大。所以就该工艺而言,提高吸附树脂的吸附容量显得更为重要和有意义。此外,大孔吸附树脂对茶多酚的选择性也不够高,如要制备高含量的茶多酚还需借助其他工艺手段。

4)在其他天然产物分离纯化中的应用

大孔吸附树脂工艺在其他天然产物分离纯化中的应用也十分广泛。如袁怀波等对6种商品化大孔树脂吸附纯化葛根异黄酮的性能进行对比筛选,结果发现AB-8树脂最适合葛根异黄酮的纯化。试验结果表明,选择洗脱剂乙醇的体积分数为70%、工作液流速为2 BV/h、浸提浓缩液pH值为5时,采用AB-8大孔吸附树脂串联柱对葛根异黄酮进行纯化效果最优,产品的收率和纯度都较高。冯涛等选12种大孔吸附树脂,分别测定了它们对竹叶黄酮的吸附率与解吸率,从而筛选出了对竹叶黄酮有较好吸附分离效果的树脂ADS-17;结果表明,ADS-17树脂比较适合于竹叶黄酮的提纯,经该树脂吸附解吸,吸附率可达70.16%、解吸率可达71.22%,两项指标均明显高于其他树脂。对解吸液脱醇后经真空冷冻干燥,最终产品中黄酮纯度可达28.04% ;与上柱前粗提物中8.564%的黄酮纯度相比提高了2倍多。

红豆杉属植物含有一些具有抗癌活性的二萜类化合物,其中紫杉醇具有独特的抗癌机制和良好的临床实验结果。常用的分离纯化方法:先用95%乙醇浸提,蒸发得膏,然后用水悬浮,经去脂步骤后再用二氯甲烷萃取,蒸发得膏,由层析法可得紫杉醇烷类化合物单体。二氯甲烷萃取物颜色为深棕色,用吸附法先将膏中的有色物质除去,达到部分纯化的目的。对于紫杉醇的脱色效果,$P_{S\text{-}A}$被认为性能最优,它可达到几乎完全脱色的目的。它既保证了用合适的混合有机溶剂将目的产物从树脂上洗脱下来,又可使色素不被洗脱下来。因而,吸附树脂在有机相中对二氯甲烷粗提物进行脱色是可行的,在用于纯化紫杉醇的研究中也大有希望。

4.2.2 层析

早在1903年茨维特首先利用液固吸附层析成功的分离了植物色素,从而使层析法得以问世,但当时并未受到重视。直到1931年,Kuhn和Lederer在氧化铝和碳酸钙柱上制备性地分离出α,β-胡萝卜素后才引起化学家的重视。1941年Martin和Synge利用硅胶进行液液分配层析,进一步扩大了层析法的应用范围。从而层析法逐步发展成为一种重要的分离和分析手段。在这基础上,又发展了纸层析、薄层层析、以及各种类型的层析方法。

层析法即色谱法,是利用混合物中各个组分的化学、物理性质的差异,各组分不同程度地分布于两相中,其中一相是固定相,另一相是流动相,由于被分离混合物中各组分受固定相的作用力不同(吸附、分配、交换、分子间氢键结合力等),在流动相与固定相发生相对移动过程

中，当待分离的混合物通过固定相时，由于各组分的理化性质存在差异，与两相发生相互作用的能力不同，在两相中的分配不同，与固定相相互作用力减弱的组分，随流动相移动时受到的阻滞作用越小，向前移动的速度快。反之，与固定相相互作用越强的组分，向前移动速度越慢。如果分步收集流出液，可得到样品中所含的各单一组分，从而达到将各组分分离的目的，这个过程就称为色谱分离过程。

4.2.2.1　层析法的基本概念

(1)固定相

固定相是层析的一个基质。它可以是固体物质(如吸附剂，凝胶，离子交换剂等)，也可以是液体物质(如固定在硅胶或纤维素上的溶液)，这些基质能与待分离的化合物进行可逆的吸附，溶解，交换等作用。它对层析的效果起着关键的作用。

(2)流动相

在层析过程中，推动固定相上待分离的物质朝着一个方向移动的液体、气体或超临界体等，都称为流动相。柱层析中一般称为洗脱剂，薄层层析时称为展层剂。它也是层析分离中的重要影响因素之一。

(3)分配系数及迁移率(或比移值)

分配系数是指在一定的条件下，某种组分在固定相和流动相中含量(浓度)的比值，常用 K 来表示。分配系数是层析中分离纯化物质的主要依据。

$$K = C_s / C_m$$

式中　C_s——固定相中的浓度；

C_m——流动相中的浓度。

迁移率(或比移值)是指：在一定条件下，在相同的时间内某一组分在固定相移动的距离与流动相本身移动的距离之比值。常用 Rf 来表示。

实验中我们还常用相对迁移率的概念。相对迁移率是指：在一定条件下，在相同时间内，某一组分在固定相中移动的距离与某一标准物质在固定相中移动的距离之比值。它可以小于等于1，也可以大于1。用 Rx 来表示。不同物质的分配系数或迁移率是不同的。分配系数或迁移率的差异程度是决定几种物质采用层析方法能否分离的先决条件。很显然，差异越大，分离效果越理想。

分配系数主要与下列因素有关：①被分离物质本身的性质；②固定相和流动相的性质；③层析柱的温度。对于温度的影响有下列关系式：

$$\ln K = -\frac{\Delta G_0}{RT}$$

式中　K——分配系数(或平衡常数)；

ΔG_0——标准自由能变化；

R——气体常数；

T——绝对温度。

这是层析分离的热力学基础。一般情况下，层析时组分的 G_0 为负值，则温度与分配系数成反比关系。通常温度上升20℃，K 值下降一半，它将导致组分移动速率增加。这也是为什么在层析时最好采用恒温柱的原因。有时对于 K 值相近的不同物质，可通过改变温度的方法，增大 K 值之间的差异，达到分离的目的。

(4)分辨率(或分离度)

分辨率一般定义为:相邻两个峰的分开程度。用 *Rs* 来表示。*Rs* 值越大,两种组分分离的越好。当 *Rs* =1 时,两组分具有较好的分离,互相沾染约 2%,即每种组分的纯度约为 98%。当 *Rs* =1.5 时,两组分基本完全分开,每种组分的纯度可达到 99.8%。如果两种组分的浓度相差较大时,尤其要求较高的分辨率。

为了提高分辨率 *Rs* 的值,可采用以下方法。

1)增大理论塔板数 *N* 增大。

➢增加柱长,*N* 可增大,可提高分离度,但它造成分离的时间加长,洗脱液体积增大,并使洗脱峰加宽,因此不是一种特别好的办法。

➢减小理论塔板的高度。如减小固定相颗粒的尺寸,并加大流动相的压力。高效液相色谱(HPLC)就是这一理论的实际应用。一般液相层析的固定相颗粒为 100 μm;而 HPLC 柱子的固定相颗粒为 10 μm 以下,且压力可达 150 kg/cm。它使 *Rs* 大大提高,也使分离的效率大大提高了。

➢采用适当的流速,也可使理论塔板的高度降低,增大理论塔板数。太高或太低的流速都是不可取的。对于一个层析柱,它有一个最佳的流速。特别是对于气相色谱,流速影响相当大。

2)改变容量因子 *D*(固定相与流动相中溶质量的分布比)

一般是加大 D,但 D 的数值通常不超过 10,再大对提高 *Rs* 不明显,反而使洗脱的时间延长,谱带加宽。一般 *D* 限制在 $1 \leqslant D \leqslant 10$,最佳范围在 1.5 ~ 5 之间。我们可以通过改变柱温(一般降低温度),改变流动相的性质及组成(如改变 pH 值,离子强度,盐浓度,有机溶剂比例等),或改变固定相体积与流动相体积之比(如用细颗粒固定相,填充的紧密与均匀些),提高 D 值,使分离度增大。

3)增大 α(分离因子,也称选择性因子,是两组分容量因子 *D* 之比)

实际上,使 α 增大,就是使两种组分的分配系数差值增大。同样,我们可以通过改变固定相的性质、组成,改变流动相的性质、组成,或者改变层析的温度,使 α 发生改变。应当指出的是,温度对分辨率的影响,是对分离因子与理论塔板高度的综合效应。因为温度升高,理论塔板高度有时会降低,有时会升高,这要根据实际情况去选择。通常,α 的变化对 *Rs* 影响最明显。

总之,影响分离度或者说分离效率的因素是多方面的。我们应当根据实际情况综合考虑,特别是对于生物大分子,我们还必须考虑它的稳定性,活性等问题。如 pH 值、温度等都会产生较大的影响,这是生化分离绝不能忽视的。否则,我们将不能得到预期的效果。

(5)正相色谱与反相色谱

正相色谱是指固定相的极性高于流动相的极性,因此,在这种层析过程中非极性分子或极性小的分子比极性大的分子移动的速度快,先从柱中流出来。

反相色谱是指固定相的极性低于流动相的极性,在这种层析过程中,极性大的分子比极性小的分子移动的速度快而先从柱中流出。

一般来说,分离纯化极性大的分子(带电离子等)采用正相色谱(或正相柱),而分离纯化极性小的有机分子(有机酸、醇、酚等)多采用反相色谱(或反相柱)。

(6)操作容量(或交换容量)

在一定条件下,某种组分与基质(固定相)反应达到平衡时,存在于基质上的饱和容量,我们称为操作容量(或交换容量)。它的单位是毫摩尔(或毫克)/克(基质)或毫摩尔(或毫克)/毫升(基质),数值越大,表明基质对该物质的亲合力越强。应当注意,同一种基质对不同种类分子的操作容量是不相同的,这主要是由于分子大小(空间效应)、带电荷的多少、溶剂的性质等多种因素的影响。因此,实际操作时,加入的样品量要尽量少些,特别是生物大分子,样品的加入量更要进行控制,否则用层析办法不能得到有效的分离。

4.2.2.2　*层析法的基本原理*

层析须在两相系统间进行。一相是固定相,需支持物,是固体或液体。另一相为流动相,是液体或气体。当流动相流经固定相时,被分离物质在两相间的分配,由平衡状态到失去平衡到又恢复平衡,即不断经历吸附和解吸的过程。随着流动相不断向前流动,被分离物质间出现向前移动的速率差异,由开始的单一区带逐渐分离出许多区带,这个过程叫展层。

系数 K 是物质在两相中的浓度比。K 值大,则在固定相中吸附牢,K 值小吸附差。各物质间的 K 值差别大,则易被分离。不同类型层析的 K 值含义不同,可视为吸附平衡常数,分配常数或离子交换常数等。

研究层析现象而发展的塔板理论,与有机化学实验中的分馏法原理有些相似。被分馏的有机溶剂在分馏柱内的填充物上形成许多热交换层,从而把低沸点溶剂先分馏出来,达到纯化的目的。在层析时用理论塔板数 n 来衡量层析效能。

t_R 为物质在层析柱上的保留时间,W 为洗脱下来的物质峰形的宽度。n 值愈大表示层析柱的效能愈高。如用理论塔板高度 H 表示,则包含了层析柱长度的因子。

L 为层析柱的柱长。H 值越大,则柱效越低。

此外影响层析分离效果的还有涡流扩散、纵向扩散和传质阻抗等因素。因此选择层析固定相支持物的粒度、均匀度等物理性能,流动相的层析系统和温度等都是做好层析的关键。

4.2.2.3　*层析法的分类*

层析根据不同的标准可以分为多种类型。

(1)根据固定相基质的形式分类

层析可以分为纸层析、薄层层析和柱层析。

纸层析是指以滤纸作为基质的层析。薄层层析是将基质在玻璃或塑料等光滑表面铺成一薄层,在薄层上进行层析。柱层析则是指将基质填装在管中形成柱形,在柱中进行层析。纸层析和薄层层析主要适用于小分子物质的快速检测分析和少量分离制备,通常为一次性使用,而柱层析是常用的层析形式,适用于样品分析、分离。凝胶层析、离子交换层析、亲和层析、高效液相色谱等都通常采用柱层析形式。

(2)根据流动相的形式分类

层析可以分为液相层析和气相层析。

气相层析是指流动相为气体的层析,而液相层析指流动相为液体的层析。气相层析测定样品需要气化,大大限制了其在生化领域的应用,主要用于氨基酸、核酸、糖类、脂肪酸等小分子的分析鉴定。而液相层析是生物领域最常用的层析形式,适于生物样品的分析、分离。

(3)根据分离的原理不同分类

层析主要可以分为吸附层析、分配层析、凝胶过滤层析、离子交换层析、亲和层析等。

吸附层析是固体吸附剂为固定相,根据待分离物与吸附剂之间吸附力不同而达到分离目的的一种层析技术。按流动相不同又分为液固吸附层析和气固吸附层析。

分配层析是根据在一个有两相同时存在的溶剂系统中,不同物质的分配系数不同而达到分离目的的一种层析技术。按流动相不同又分为液液分配层析和气液分配层析。

凝胶过滤层析是以多孔的固体凝胶作固定相,根据分子大小不同的物质因进入固定相孔内的速度不同而达到分离的目的。

离子交换层析以带固定电荷的离子交换剂作固定相,用于分离带相反电荷的物质。由于不同物质带电情况不同而对固定相有不同的静电力而进行分离。

亲合层析专用于生物大分子的分离。根据固定相上键合的特殊配体(配基)对某种生物大分子有专一性吸附而除去其他杂质。这种专一性的吸附通常是对某种生物大分子有特异性吸附(物理结合),而对其他物质不产生吸附作用。

4.2.2.4 几种常用的层析

(1)吸附层析

吸附层析指的是层析固定相与流动相在相对移动过程中,溶质和溶剂分子在吸附剂表面上的活性位点相互竞争的吸附过程。液-固层析利用吸附的机理进行分离的典型例子是1903年Tweet用碳酸钙分离色素的实验,1950年Kirchner提出的薄层层析也属于此类。

吸附剂的吸附力强弱,是由能否有效地接受或供给电子,或提供和接受活泼氢来决定。被吸附物的化学结构如与吸附剂有相似的电子特性,吸附就更牢固。常用吸附剂的吸附力的强弱顺序为:活性炭、氧化铝、硅胶、氧化镁、碳酸钙、磷酸钙、石膏、纤维素、淀粉和糖等。以活性炭的吸附力最强。吸附剂在使用前须先用加热脱水等方法活化。大多数吸附剂遇水即钝化,因此吸附层析大多用于能溶于有机溶剂的有机化合物的分离,较少用于无机化合物。洗脱溶剂的解析能力的强弱顺序是:醋酸、水、甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、醚、氯仿、苯、四氯化碳和己烷等。为了能得到较好的分离效果,常用两种或数种不同强度的溶剂按一定比例混合,得到合适洗脱能力的溶剂系统,以获得最佳分离效果。

(2)分配层析

分配层析是基于混合物各组分在固定相与流动相之间的分配性质不同而实施分离的一种层析方法。经典的分配层析最早始见于1941年Martin和Synge所用含水硅胶分离氨基酸的实验,将含有一定水的硅胶均匀地填装于玻璃柱内,在色谱柱顶端添加氨基酸混合溶液,以氯仿作为流动相洗脱,将几种不同的氨基酸进行分离,以硅胶中所含水作为固定相,而氯仿作为流动相,氨基酸的分离是在氯仿流动相和结合在硅胶上的水作为固定相发生相对移动过程中,各种氨基酸因为其在两相中的分配系数不同而产生差速迁移完成氨基酸的分离。

分配层析在支持物上形成部分互溶的两相系统,一般是水相和有机溶剂相。常用支持物是硅胶、纤维素和淀粉等,这些亲水物质能储留相当量的水。被分离物质在两相中都能溶解,但分配比率不同,展层时就会形成以不同速度向前移动的区带。

(3)离子交换层析

支持物是人工交联的带有能解离基团的有机高分子,如离子交换树脂、离子交换纤维素、离子交换凝胶等。带阳离子基团的,如磺酸基(—SO_3H)、羧甲基(—CH_2COOH)和磷酸基等为阳离子交换剂。带阴离子基团的,如DEAE-(二乙基胺乙基)和QAE-(四级胺乙基)等为阴离子交换剂。离子交换层析只适用于能在水中解离的化合物,包括有机物和无机物。对于蛋白

质、核酸、氨基酸及核苷酸的分离分析有极好的分辨力。离子交换基团在水溶液中解离后，能吸引水中被分离物的离子，各种物质在离子交换剂上的离子浓度与周围溶液的离子浓度保持平衡状态，各种离子有不同的交换常数，K 值愈高，被吸附愈牢。洗脱时，增加溶液的离子强度，如改变pH，增加盐浓度，离子被取代而解吸下来。洗脱过程中，按 K 值不同，分成不同的区带。

(4)凝胶过滤层析

支持物是人工合成的交联高聚物，在水中膨胀后成为凝胶。凝胶内为内水层，凝胶周围的水为外水层。控制交联度以形成不同孔径的网状结构。交联度小的孔径大，交联度大的孔径小。凝胶只允许被分离物质中小于孔径的分子进入，大于孔径的分子被排斥在外水层，最先被洗脱下来。而进入孔径的分子也按分子量大小大致分离成不同的区带。选择不同规格的凝胶，可把一个混合物按分子量的差异分成不同的组分。这种方法曾被称为分子筛。目前常用的凝胶商品有：葡聚糖凝胶(sephadex)、聚丙烯酰胺凝胶(bio-gel)、琼脂糖凝胶(sepharose)和聚苯乙烯凝胶(styragel)等。

(5)亲和层析

在一对有专一的相互作用的物质中，把其中之一联结在支持物上，用于纯化相对的另一物质。常见的亲和对如：酶和抑制剂，抗原和抗体，激素和受体等。支持物为琼脂糖或纤维素等。

(6)气相层析

属于分配层析或吸附层析，仅适用于分析分离挥发性和低挥发性物质。固定相是在惰性支持物(如磨细的耐火砖)上覆盖一层高沸点液体，如硅油、高沸点石蜡和油脂、环氧类聚合物。外涂层约为支持物重量的20%。分析时操作温度范围，一般从室温到200℃。特殊的层析柱能达到500℃。流动相常用氮、氩或氦为展层气体。气相层析分离的区带十分清晰，是由于挥发性物质在两相间能很快达到平衡，所需分析时间大为缩短，一般为数分钟至10余分钟。检测记录系统绘出的各峰是测定流出气体电阻变化的结果，因而测定样品量可到微克和毫微克水平。具有快速、灵敏和微量的优点。气相层析也能用于分离制备样品，但需增加将流出气体通过冷冻将分离物回收的装置。

(7)纸层析

以滤纸为支持物的分配层析。组成滤纸的纤维素是亲水物质，能形成水相和展层溶剂的两相系统，被分离物质在两相中的分配保持平衡关系。纸层析用于分析简单的混合物时可做单向层析。对于复杂的混合物，可做双向层析。1944年A. J. P. 马丁第一次用纸层析分析氨基酸，得到很好的分离效果，开创了近代层析的发展和应用的新局面。70年代以后，纸层析已逐渐为其他分辨力更高、速度更快和更微量化的新方法，如离子交换层析、薄层层析、高效液相层析等所代替。

(8)薄层层析

在玻璃片、金属箔或塑料片上铺上一层约1～2 mm的支持物，如纤维素、硅胶、离子交换剂、氧化铝或聚酰胺等，根据需要做不同类型的层析。聚酰胺薄膜是一种特异的薄层，将尼龙溶解于浓甲酸中，涂在涤纶片基上，当甲酸挥发后，在涤纶片基上形成一层多孔的薄膜，其分辨力超过了用尼龙粉铺成的薄层。薄层层析较纸层析优越在于分辨力高，展层时间短。例如用纸层析做氨基酸分析，往往需要两天时间，而且对层析条件要求严格，不易得到满意的分离效果。如用薄层层析做，一般约需半小时，分离效果更好。薄层层析一般用于定性分析，也能用

于定量分析和制备样品。

(9)高效液相层析(又名高压液相色谱)

上世纪70年代发展起来的一种层析法。其特点是:用高压输液泵,压强最高可达5 000 psi(相当于34个标准大气压)。用直径约3~10 μm的超细支持物装填均匀的不锈钢柱。常用的支持物是在玻璃小珠上涂一层1~2 μm的二氧化硅,经硫酰氯反应生成Si—Cl,进一步连接疏水的烷基,如Si—$C_{18}H_{37}$,或阳离子交换基团—Si$(CH_2)_n$—$C_6H_4SO_3H$,或阴离子交换基团—Si$(CH_2)_nNH_2$。这种支持物能承受很高的压力,化学性能稳定。用不同类型支持物的HPLC,可做吸附层析、离子交换层析和凝胶过滤层析。其分析微量化可达1.0~10 g水平。但用于制备,可以纯化上克的样品。展层时间短,一般需几分钟到10余分钟。其分析速度、精确度可与气相层析媲美。HPLC适于分析分离不挥发和极性物质。而气相层析只适用于挥发性物质,两者互为补充,都是目前最为理想的层析法。HPLC配有程序控制洗脱溶剂的梯度混合仪,数据处理的积分仪和记录仪等电子系统,成为一种先进的分析仪器,在生物化学、化学、医药学和环境科学的研究中发挥了重要作用。

(10)反相层析

在吸附层析中,高极性物质在层析柱上吸附较牢,洗脱时发生拖尾现象和保留时间长的问题。如果在支持物上涂上一层高碳原子的疏水性强的烷烃类,洗脱液用极性强的溶剂,如甲醇和水的混合物。则被分离样品中的极性强的物质不被吸附,最先洗下来,得到较好的分离效果。这种层析法与普通的吸附层析法相反,故称为反相层析。目前用HPLC做反相层析常用的ODS柱,即在支持物的表面上连接了$C_{18}H_{37}Si$—基团。

(11)同系层析

在核酸分析中,将样品经核酸酶部分裂解成不同长度的核苷酸片段,用同位素标记后,在DEAE纤维素薄层上分离,用含有未标记的相同的核苷酸片段作展层溶剂,这样,未标记的核苷酸把标记过的核苷酸推进,按分子量大小不同标记核苷酸片段,按由小到大的次序排列,达到分离的目的。于是把这种层析法称为同系层析。同系层析和电泳相结合曾用于寡核苷酸的顺序分析。

4.2.2.5 *层析在药物分离中的应用*

层析法除了可以作为分析手段以外,还可以作为药物的纯化手段,如植物色素的提取,即α,β-胡萝卜素的提取分离;手性药物的分离,如甲基异柳磷、地虫硫磷、胺草磷、双苯三唑醇、氰戊菊酯和氟氰戊菊酯等的分离;植物中β-谷甾醇、菜油甾醇、豆甾醇、谷甾烷醇的分离;总黄酮中各种黄酮成分的分离等。总之,层析法是精确分离各种药物成分的有效方法,但是唯一的缺点就是速度比较慢,用于工业大量生产有一定难度。

柱层析是分离紫杉醇和紫杉烷类物质的常用方法之一。具有简单、高效的特点,适用于从组织培养物中分离紫杉醇。比较常用的有硅胶、氧化铝、纤维素、离子交换柱层析等。各种柱层析都有其优缺点。利用反相柱层析从粗提物中分离紫杉醇得到了满意的效果,并认为C_{18}烷基柱的效果好于氰基柱和苯基柱。氧化铝硅胶能使糖基化的紫杉醇转化为紫杉醇,从而增加了紫杉醇的总量,使紫杉醇的回收率可能大于100%,但这一现象的确切原因还有待于深入探索。

习　题

1. 树脂吸附分离技术的原理是什么?
2. 举例说明树脂吸附分离技术在天然产物提取中的应用情况。
3. 试简述层析法在药物分离中的应用。

4.3　结晶在药物分离中的应用

固体物质以晶体状态从溶液、熔融混合物或蒸气中析出的过程称为结晶,结晶是获得纯净固态物质的重要方法之一。

在医药、食品和化学工业中,很多产品和中间产品都是以晶体形式出现的,因此这些工业生产过程中都包含着结晶这一分离操作单元。

结晶过程具有以下一些特点:可以从杂质含量多的溶液或多组分熔融态混合物中获得非常纯净的晶体产品;可以有效分离共沸物系,同分异构体物系以及热敏性物系中的成分;另外,结晶操作能耗低,对设备材质要求不高,一般很少有"三废"的排放。

结晶过程所用的分离材料一般在液态的溶液中完成的,如水和各种有机溶剂等,并且溶液中的结晶是工业中最常采用的结晶方法之一,本章节就是以溶液中的结晶为主要研究对象。

4.3.1　结晶的基本原理

4.3.1.1　概念

晶体是内部结构中的质点元素(原子、离子或分子)作三维有序排列的固态物质,晶体中任一宏观质点的物理性质和化学组成以及晶格结构都相同,这种特征称为晶体的均匀性。当物质在不同的条件下结晶时,所成的晶体的大小、形状、颜色等可能都不相同。例如,因结晶温度的不同,碘化汞的晶体可以是黄色或红色;NaCl 从纯水溶液中结晶时,为立方晶体,但若水溶液中含有少许尿素,则 NaCl 形成八面体的结晶。

晶体的外形称为晶形。同一种物质的不同晶形,仅能在一定的温度和外界压力范围内保持稳定。当条件变化时,将发生晶形的转变,并同时伴随着热效应发生。此外,每一种晶形都具有特定的溶解度和蒸气压。

在结晶过程中,利用物质的不同溶解度和不同的晶形,创造相应的结晶条件,可使固体物质极其纯净地从原溶液中结晶出来,从而可以获得纯度较高的产品。

溶质从溶液中结晶出来,要经历两个步骤:首先要产生微观的晶粒作为结晶的核心,这个核心称为晶核。然后晶核长大,成为宏观的晶体,这个过程称为晶体成长。无论是成核过程还是晶体成长过程,都必须以浓度差即溶液的过饱和度作为推动力。溶液的过饱和度的大小直接影响成核和晶体成长过程的快慢,而这两个过程的快慢又影响着晶体产品的粒度分布。因此,过饱和度是结晶过程中一个极其重要的参数。

溶液在结晶器中结晶出来的晶体和剩余的溶液所构成的混合物称为晶浆,去除晶体后所剩的溶液称为母液。结晶过程中,含有杂质的母液会以表面粘附或晶间包藏的方式夹带在固体产品中。工业上,通常在对晶浆进行固液分离以后,再用适当的溶剂对固体进行洗涤,以尽

量除去由于黏附和包藏母液所带来的杂质。

4.3.1.2 结晶过程的相平衡

(1)相平衡与溶解度

任何固体物质与其溶液相接触时,如溶液尚未饱和,则固体溶解;如溶液已过饱和,则该物质在溶液中的逾量部分迟早将会析出。但如溶液恰好达到饱和,则固体的溶解与析出的速率相等,净结果是既无溶解也无析出。此时固体与其溶液已达相平衡。

固体与其溶液间的这种相平衡关系,通常可用固体在溶剂中的溶解度来表示。物质的溶解度与其化学性质、溶剂的性质及温度有关。一定物质在一定溶剂中的溶解度主要随温度变化,而随压力的变化很小常可忽略不计。因此溶解度的数据通常用溶解度对温度所标绘的曲线来表示。

溶解度的大小通常采用1(或100)份质量的溶剂中溶解多少份质量的无水溶质来表示。图4-9示出了一些无机物在水中的溶解度曲线。

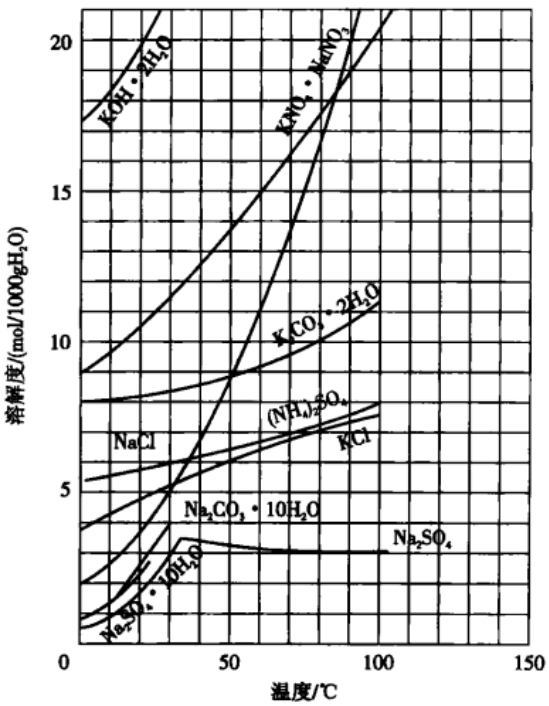


图4-9 某些无机盐在水中的溶解度曲线

由图4-9可见,许多物质的溶解度曲线是连续的,中间无断折,而且这些物质的溶解度随温度升高而明显增大,如$NaNO_3$、KNO_3等。但也有一些形成晶体水合物的物质,其溶解度曲线有折点(变态点),它表示其组成有所改变,例如$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$转变为Na_2SO_4(变态点温度为32.4℃)。这类物质的溶解度随温度的升高反而减小,例如Na_2SO_4。至于NaCl,温度对其溶解度的影响很小。

物质的溶解度曲线的特征对于结晶方法的选择起决定性的作用。对于溶解度随温度变化敏感的物质,可选用变温方法结晶分离;对于溶解度随温度变化缓慢的物质,可用蒸发结晶的方法(移除一部分溶剂)分离。不仅如此,通过物质在不同温度下的溶解度数据还可计算结晶过程的理论产量。

(2)溶液的过饱和与介稳区

前曾指出,含有超过饱和量溶质的溶液为过饱和溶液。将一个完全纯净的溶液在不受任何外界扰动(如无搅拌,无震荡)及任何刺激(如无超声波等作用)的条件下缓慢降温,就可以得到过饱和溶液。过饱和溶液与相同温度下的饱和溶液的浓度之差称为过饱和度。各种物系的结晶都程度不同地存在过饱和度。例如,硫酸镁溶液可以维持到饱和温度以下17℃而不结晶。

溶液的过饱和度与结晶的关系,可用图4-10表示。图中*AB*线为普通溶解度曲线,*CD*线则表示溶液过饱和且能自发产生结晶的浓度曲线,称为超溶解度曲线,它与溶解度曲线大致平行。超溶解度曲线与溶解度曲线有所不同:一个特定物系只有一条明确的溶解度曲线,但超溶

解度曲线的位置却要受到许多因素的影响，例如有无搅拌、搅拌强度的大小、有无晶种、晶种的大小与多寡，冷却速率快慢等等。换言之，一个特定物系可以有多个超溶解度曲线。

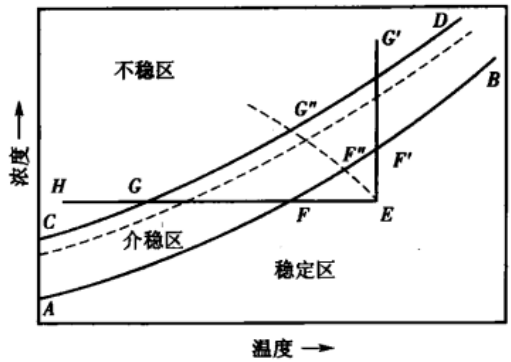


图 4-10　溶液的过饱和与超溶解度曲线

图 4-10 中，*AB* 线以下的区域为稳定区，在此区域溶液尚未达到饱和，因此没有结晶的可能。*AB* 线以上是过饱和区，此区又分为两部分：*AB* 线和 *CD* 线之间的区域称为介稳区。在此区域内，不会自发地产生晶核，但如果溶液中加入晶种，所加晶种就会长大；*CD* 线以上是不稳区，在此区域中，能自发地产生晶核。

参见图 4-10，将初始状态为 *E* 的洁净溶液冷却至 *F* 点，溶液刚好达到饱和，但没有结晶析出；当由 *F* 点继续冷却至 *G* 点，溶液经过介稳区，虽已处于过饱和状态，但仍不能自发地产生晶核（不加晶种的条件下）。当冷却超过 *G* 点进入不稳定区后，溶液中才能自发地产生晶核。另外，也可利用在恒温下蒸发溶剂的方法，使溶液达到过饱和，如图中 *EF'G'* 线所示，或者利用冷却与蒸发相结合的方法，如图中 *EF''G''* 所示，都可以完成溶液的结晶过程。

过饱和度和介稳区的概念，对工业结晶操作具有重要的意义。例如，在结晶过程中，若将溶液的状态控制在介稳区且在较低的过饱和度内，则在较长时间内只能有少量的晶核产生，主要是加入晶种的长大，于是可得到粒度大而均匀的结晶产品。反之，将溶液状态控制在不稳区且在较高的过饱和度内，则将有大量晶核产生，于是所得产品中晶粒必然很小。

4.3.1.3　结晶动力学简介

（1）晶核的形成

晶核是过饱和溶液中初始生成的微小晶粒，是晶体成长过程必不可少的核心。晶核形成过程的机理可能是，在成核之初，溶液中快速运动的溶质元素（原子、离子或分子）相互碰撞首先结合成线体单元。当线体单元增长到一定限度后成为晶胚。晶胚极不稳定，有可能继续长大，亦可能重新分解为线体单元或单一元素。当晶胚进一步长大即成为稳定的晶核。晶核的大小估计在数十 nm 至几 μm 的范围。

在没有晶体存在的过饱和溶液中自发产生晶核的过程称为初级成核。前曾指出，在介稳区内，洁净的过饱和溶液还不能自发地产生晶核。只有进入不稳区后，晶核才能自发地产生。这种在均相过饱和溶液中自发产生晶核的过程称为均相初级成核。如果溶液中混入外来固体杂质粒子，如空气中的灰尘或其他人为引入的固体粒子，则这些杂质粒子对初级成核有诱导作用。这种在非均相过饱和溶液（在此非均相指溶液中混入了固体杂质颗粒）自发产生晶核的过程称为非均相初级成核。

另外一种成核过程是在有晶体存在的过饱和溶液中进行的，称为二级成核或次级成核。在过饱和溶液成核之前加入晶种诱导晶核生成，或者在已有晶体析出的溶液中再进一步成核均属于二级成核。目前人们普通认为二次成核的机理是接触成核和流体剪切成核。接触成核系指当晶体之间或晶体与其他固体物接触时，晶体表面的破碎成为新的晶核。在结晶器中晶体与搅拌桨叶、器壁或挡板之间的碰撞、晶体与晶体之间的碰撞都有可能产生接触成核。剪切成核指由于过饱和液体与正在成长的晶体之间的相对运动，在晶体表面产生的剪切力将附着于晶体之上的微粒子扫落，而成为新的晶核。

应予指出，初级成核的速率要比二级成核速率大得多，而且对过饱和度变化非常敏感，故其成核速率很难控制。因此，除了超细粒子制造外，一般结晶过程都要尽量避免发生初级成核，而应以二级成核作为晶核的主要来源。

(2)晶体的成长

晶体成长系指过饱和溶液中的溶质质点在过饱和度推动力作用下，向晶核或加入晶种运动并在其表面上层层有序排列，使晶核或晶种微粒不断长大的过程。晶体的成长可用液相扩散理论描述。按此理论，晶体的成长过程由如下三个步骤组成：

1)扩散过程

溶质质点以扩散方式由液相主体穿过靠近晶体表面的静止液层(边界层)转移至晶体表面；

2)表面反应过程

到达晶体表面的溶质质点按一定排列方式嵌入晶面，使晶体长大并放出结晶热；

3)传热过程

放出的结晶热传导至液相主体中。

上述过程可用图 4-11 示意。其中第 1 步扩散过程以浓度差作为推动力；第 2 步是溶质质点在晶体空间的晶格上按一定规则排列的过程。这好比是筑墙，不仅要向工地运砖，而且要把运到的砖按照规定图样一一垒砌，才能把墙筑成。至于第 3 步，由于大多数结晶物系的结晶放热量不大，对整个结晶过程的影响一般可忽略不计。因此，晶体的成长速率或是扩散控制，或是表面反应控制。如果扩散阻力与表面反应的阻力相当，则成长速率为双方控制。对于多数结晶物系，其扩散阻力小于表面反应阻力，因此晶体成长过程多为表面反应控制。

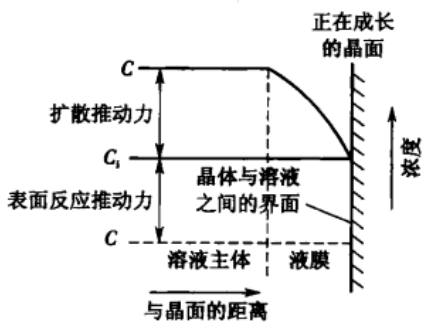


图 4-11 晶体成长示意图

影响晶体成长速率的因素较多，主要包括晶粒的大小、结晶温度及杂质等。对于大多数物系，悬浮于过饱和溶液中的几何相似的同种晶粒都以相同的速率增长，即晶体的成长速率与原晶粒的初始粒度无关。但也有一些物系，晶体的成长速率与晶体的大小有关。晶粒越大，其成长速率越快。这可能是由于较大颗粒的晶体与其周围溶液的相对运动较快，从而使晶面附近的静液层减薄所致。

温度对晶体成长速率亦有较大的影响，一般低温结晶时是表面反应控制；高温时则为扩散控制；中等温度是二者控制。例如，NaCl 在水溶液中结晶时的成长速率在约 50℃以上为扩散

控制，而在 50℃以下则为表面反应控制。

(3) 杂质对结晶过程的影响

许多物系，如果存在某些微量杂质(包括人为加入某些添加剂)，浓度仅为 10^{-6} mg/L 量级或者更低，即可显著地影响结晶行为，其中包括对溶解度、介稳区宽度、晶体成核及成长速率、晶习及粒度分布的影响等。杂质对结晶行为的影响是复杂的，目前尚没有公认的普遍规律。在此，仅定性讨论其对晶核形成、晶体成长及对晶习的影响。

溶液中杂质的存在一般对晶核的形成有抑制作用。例如少量胶体物质、某些表面活性剂、痕量的杂质离子都不同程度地有这种作用。像胶体和表面活性剂这些高分子物质抑制晶核生成的机理可能是，它被吸附于晶胚表面上，从而抑制了晶胚成长为晶核；而离子的作用是破坏溶液中的液体结构，从而抑制成核过程。溶液中杂质对晶体成长速率的影响颇为复杂，有的杂质能抑制晶体的成长，有的能促进成长，有的杂质能在极低浓度(10^{-6}mg/L 的量级)下发生影响，有的却需要相当大的量才起作用。杂质影响晶体成长速率的途径也各不相同。有的是通过改变溶液的结构或溶液的平衡饱和浓度；有的是通过改变晶体与溶液界面处液层的特性而影响溶质质点嵌入晶面；有的是通过本身吸附在晶面上而发生阻挡作用；如果晶格类似，则杂质能嵌入晶体内部而产生影响等。

杂质对晶体形状的影响，对于工业结晶操作有重要意义。在结晶溶液中，杂质的存在或有意识地加入某些物质，有时即使是痕量(小于 1.0×10^{-6} mg/L)就会有惊人的改变晶习的效果。这种物质称为晶习改变剂，常用的有无机离子、表面活性剂以及某些有机物等。

4.3.2　结晶的方法和设备

4.3.2.1　结晶方法的分类

本节仅介绍溶液结晶的工业方法及其典型设备。溶液结晶是指晶体从溶液中析出的过程。按照结晶过程中过饱和度形成的方式，可将溶液结晶分为两大类：移除部分溶剂的结晶和不移除溶剂的结晶。

(1) 不移除溶剂的结晶法

此法亦称冷却结晶法，它基本上不去除溶剂，溶液的过饱和度系借助冷却获得，故适用于溶解度随温度降低而显著下降的物系，例如 KNO_3、$NaNO_3$、$MgSO_4$ 等。

(2) 移除部分溶剂的结晶法

按照具体操作的情况，此法又可分为蒸发结晶法和真空冷却结晶法。蒸发结晶是使溶液在常压(沸点温度下)或减压(低于正常沸点)下蒸发，部分溶剂汽化，从而获得过饱和溶液。此法适用于溶解度随温度变化不大的物系，例如 NaCl 及无水硫酸钠等；真空冷却结晶是使溶液在较高真空度下绝热闪蒸的方法。在这种方法中，溶液经历的是绝热等焓过程，在部分溶剂被蒸发的同时，溶液亦被冷却。因此，此法实质上兼有蒸发结晶和冷却结晶共有的特点，适用于具有中等溶解度物系的结晶，如 KCl、$MgBr_2$ 等。

此外，也可按照操作连续与否，将结晶操作分为间歇式和连续式，或按有无搅拌分为搅拌式和无搅拌式等。

4.3.2.2　常用结晶器简介

在工业生产中，由于被结晶溶液的性质各有不同，对结晶产品的粒度、晶形以及生产能力大小的要求也有所不同，因此使用的结晶设备也多种多样。本节仅重点介绍几种常用的结晶

器的结构和性能。

(1)不移除溶剂的结晶器(冷却结晶器)

冷却结晶器的类型很多,目前应用较广的是图 4-12 和图 4-13 所示的间接换热釜式结晶器。其中图4-12 为内循环釜式,图4-13 为外循环釜式。冷却结晶过程所需冷量由夹套或外部换热器提供。内循环式结晶器由于换热面积的限制,换热量不能太大。而外循式结晶器通过外部换热器传热,由于溶液的强制循环,传热系数较大,还可根据需要加大换热面积。但必须选用合适的循环泵,以避免悬浮晶体的磨损破碎。这两种结晶器可连续操作,亦可间歇操作。

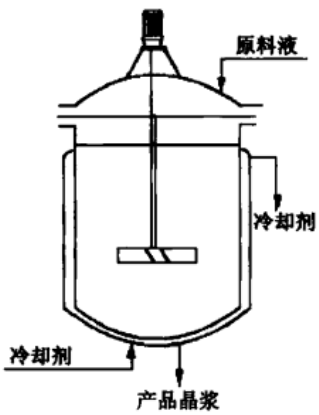
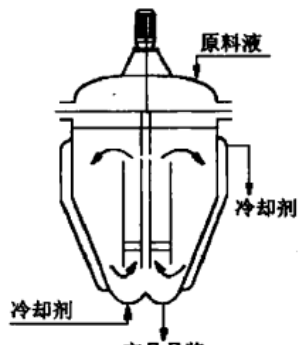


图 4-12 内循环式冷却结晶器



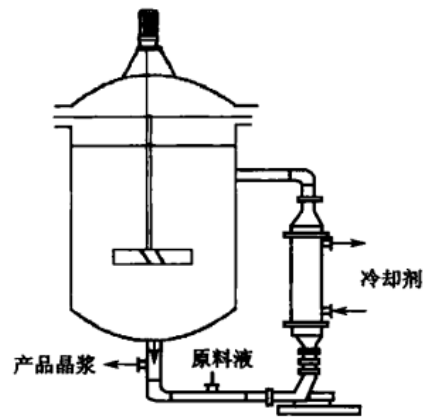


图 4-13 外循环式冷却结晶器

间接换热冷却的缺点在于冷却表面结垢及结垢导致的换热器效率下降。为克服这一缺点,有时可采用直接接触式冷却结晶,它是直接将冷却介质与结晶溶液混合。常用的冷却介质是惰性的液态烃类,如乙烯、氟里昂等。但应注意,采用这种操作时,冷却介质必须对结晶产品不污染,不能与结晶溶液中的溶剂互溶或者虽不互溶但难于分离。这类结晶器有釜式、回转式及湿壁塔式等种类型。

此外,还有许多其他类型的冷却结晶器,如摇篮式结晶器、长槽搅拌式连续结晶器以及克里斯托(Krystal)冷却结晶器等,在此不再详细介绍。

(2)移除部分溶剂的结晶器

这类结晶器亦有多种,由于篇幅所限,只介绍最常用的几种形式。

1)蒸发结晶器

蒸发结晶器与用于溶液浓缩的普通蒸发器在设备结构及操作上完全相同。在此种类型的设备(如结晶蒸发器、有晶体析出所用的强制循环蒸发器等)中,溶液被加热至沸点,蒸发浓缩达到过饱和而结晶。但应指出,用蒸发器浓缩溶液使其结晶时,由于是在减压下操作,故可维持较低的温度,使溶液产生较大的过饱和度。但对晶体的粒度难于控制。因此,遇到必须严格控制晶体粒度的场合,可先将溶液在蒸发器中浓缩至略低于饱和浓度,然后移送至另外的结晶器中完成结晶过程。

2)真空冷却结晶器

真空冷却结晶器是将热的饱和溶液加入一与外界绝热的结晶器中,由于器内维持高真空,故其内部滞留的溶液的沸点低于加入溶液的温度。这样,当溶液进入结晶器后,经绝热闪蒸过程冷却到与器内压力相对应的平衡温度。

真空冷却结晶器可以间歇或连续操作。图 4-14 所示为一种连续式真空冷却结晶器。热的原料液自进料口连续加入，晶浆（晶体与母液的悬混物）用泵连续排出，结晶器底部管路上的循环泵使溶液作强制循环流动，以促进溶液均匀混合，维持有利的结晶条件。蒸出的溶剂（汽体）由器顶部逸出，至高位混合冷凝器中冷凝。双级式蒸汽喷射泵用于产生和维持结晶器内的真空。一般地，真空结晶器内的操作温度都很低，所产生的溶剂蒸汽不能在冷凝器中被水冷凝，此时可在冷凝器的前部装一蒸汽喷射泵，将溶剂蒸汽压缩，以提高其冷凝温度。

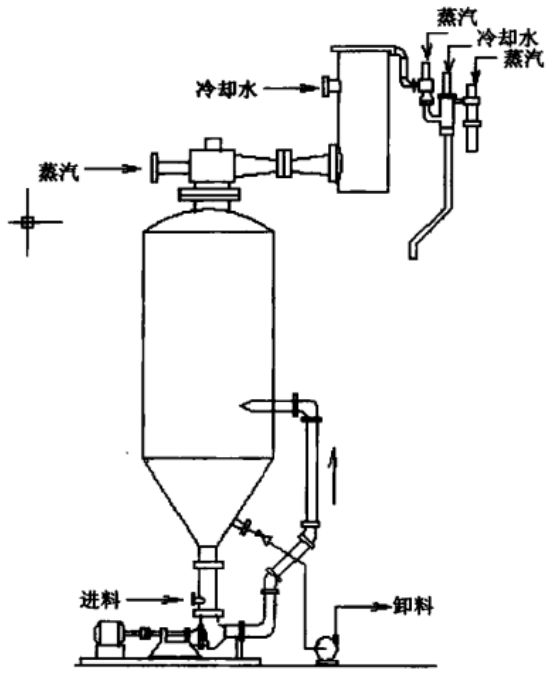


图 4-14　连续式真空冷却结晶器

真空结晶器结构简单，生产能力大，当处理腐蚀性溶液时，器内可加衬里或用耐腐蚀材料制造。由于溶液系绝热蒸发而冷却，无需传热面，因此可避免传热面上的腐蚀及结垢现象。其缺点是：必须使用蒸汽，冷凝耗水量较大，溶液的冷却极限受沸点升高的限制等。

3）DTB 型结晶器

DTB 型结晶器是具有导流筒及挡板的结晶器的简称。DTB 型结晶器性能优良，生产强度大，能产生粒度达 600 ~ 1 200 μm 的大粒结晶产品，器内不易结晶疤，已成为连续结晶器的最主要形式之一。

图 4-15 是 DTB 型结晶器的结构简图。结晶器内有一圆筒型挡板，中央有一导流筒。在其下端装置的螺旋桨式搅拌器的推动下，悬浮液在导流筒及导流筒与挡板之间的环形通道内循环流动，形成良好的混合条件。圆筒形挡板将结晶器分为晶体成长区与澄清区。挡板与器壁间的环隙为澄清区，此区内搅拌的作用已基本上消除，使晶体得以从母液中沉降分离，只有过量的细晶才会随母液从澄清区的顶部排出器外加以消除，从而实现对晶核数量的控制。为了使产品粒度分布更均匀，有时在结晶器下部设有淘洗腿。

DTB 型结晶器属于典型的晶浆内循环结晶器。其特点是器内溶液的过饱和度较低，并且循环流动所需的压头很低，螺旋桨只需在低速下运转。此外，桨叶与晶体间的接触成核速率也很低，这也是该结晶器能够生产较大粒度晶体的原因之一。

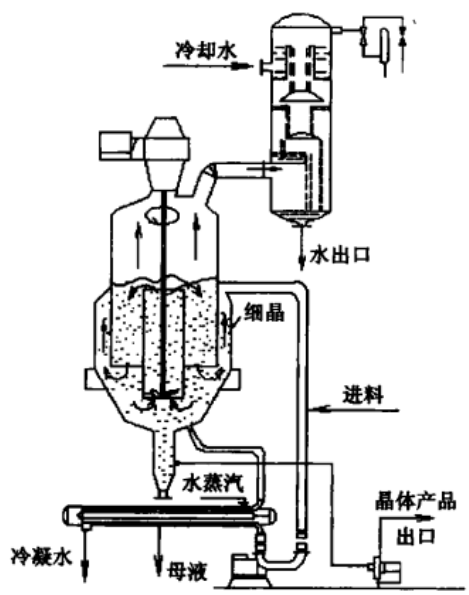


图 4-15　DTB 型真空结晶器

4.3.3 结晶在医药工业中的应用

4.3.3.1 在抗生素工业中的应用

结晶技术在抗生素工业产品的分离纯化中具有广泛的用途，如螺旋霉素、林可霉素、和青霉素等生产中普遍采用结晶操作来制备产品。目前抗生素工业中常用的结晶方法主要有蒸发结晶、化学反应结晶、过饱和冷却结晶和盐(溶)析结晶等工艺。

4.3.3.2 在天然产物和中药工业中的应用

结晶技术与医药分离纯化的各个领域都密切相关，特别是它与其他技术耦合后就更显得重要，如与萃取，吸附分离，膜分离，色谱分离和超临界流体萃取结合后能够将很多的天然产物和中药有效成分分离提取出来。目前应用的有玫瑰精油、白术和香附等挥发油中的有效成分的分离；烟草中烟碱、烟草净油等烟草特有成分的分离；多糖和人参皂苷的分离等，用途非常广泛。

习 题

1. 什么是结晶，结晶的特点有哪些？
2. 结晶过程中所用的分离材料有哪些？
3. 结晶过程是利用物质的什么原理来进行的？
4. 过饱和度的实质是什么？
5. 晶体的成长过程有哪些步骤？
6. 杂质对结晶过程的影响有哪些？
7. 结晶的方法有哪些？
8. 结晶设备分为哪些类型？
9. 结晶技术在医药工业中的应用主要有哪些

4.4 膜分离技术在药物分离中的应用

4.4.1 概述

膜分离技术被公认为21世纪最具发展潜力的化工高新技术之一，目前已广泛应用于饮用水净化、药物分离、工业用水处理、食品、生物活性物质回收等领域，而在医药和天然药物领域的应用才刚刚起步。使用膜技术可以在原生物体系环境下实现物质分离，可以高效浓缩富集产物，有效去除杂质。

膜分离技术是利用天然或人工合成的具有选择透过性的薄膜，以外界能量或化学位差为推动力，对双组分或多组分体系进行分离、分级、提纯或富集的技术。膜分离技术(简称膜技术)包括超滤、微滤、纳滤和反渗透等。

膜分离技术的应用原理近似机械筛，是以压力为推动力，实现溶质和溶剂的分离。当溶液体系进入滤器时，在滤器内的滤膜表面发生分离，溶剂和其他小分子质量溶质透过具有不对称微孔结构的滤膜，大分子溶质和微粒被滤膜阻留，从而达到分离、提取和浓缩产品的目的。超滤膜上微孔具有不对称结构的特点。滤膜的工作面是极薄的致密层，该层上微孔的孔径小至

2～15 nm，下面是较疏松的支撑层，空隙大于 15 nm。这种典型的膜结构使得液体在分离过程中大分子溶质的微粒随溶液切向流经膜表面时，由于流体的快速流动使得这些物质既不能进入致密细孔，引起膜的堵塞，也不会停留在膜表面形成表面的堵塞。而小分子溶质和溶剂则在压力驱动下穿过致密层的微孔后，即能顺利穿过下层疏松支撑层，进入膜的另一端，从而使超滤膜在长期连续运行中保持较恒定的产量和分离效果，可长期、重复使用。

相比传统的分离过程和技术，膜分离具有以下特点：①膜分离通常是一个高效的分离过程。②膜分离过程的能耗（功耗）通常比较低。③多数膜分离过程的工作温度在室温附近，特别适用于对热过敏物质的处理。④膜分离设备本身没有运动的部件，工作温度又在室温附近，所以很少需要维护，可靠度高。⑤膜分离过程的规模和处理能力可在很大范围内变化，而它的效率、设备单价、运行费用等变化不大。⑥膜分离由于分离效率高，通常设备的体积比较小，占地较少。

膜过滤操作有两种，死端过滤和错流过滤。对于前者，流体的流向与过滤器的介质平面是垂直的，后者则是平行的。前者适用于无菌操作，但如果过滤介质的固形物滞留在介质上，逐渐形成紧密的堆积层，就会使过滤速度下降。后者由于悬浮液物流的方向与过滤的流动方向相垂直，即使有固形颗粒沉降或积聚在过滤介质表面，在悬浮液物流的冲力带动下，这些颗粒也会随之而流动带走。

膜分离技术在医药方面的应用广泛，主要涉及天然药物有效成分提取，注射液、口服液、浸膏、药酒等剂型的制备，药液的除菌、除热源、浓缩等方面。从有效成分保留率、除杂效果、澄明度及临床药效作用等角度与传统工艺相比，经膜技术处理的产品质量普遍高于用传统工艺生产的产品。同时，膜分离技术在生物制药领域可应用于抗生素和氨基酸的生产，发酵液和培养液的澄清，生物制品的灭菌和除热源等；也可应用于多肽、蛋白质、酶、细胞、病毒等大分子的聚集、浓缩和纯化。此外，该技术可用于制备医药生产过程中的工艺用水、洗瓶水、口服液、注射液用水、纯水、超纯水、中药注射剂等。

4.4.2　膜的分类

根据性质、来源、相态、材料、用途、形状、分离机理、结构、制备方法等的不同，分离膜有不同的分类方法。

按照分离膜的形状分为平板膜、管式膜和中空纤维膜。

按膜的结构分为对称膜、非对称膜和复合膜。对称膜两侧截面的结构和形态相同，且孔径与孔径分布也基本一致。非对称膜由致密的表皮层及疏松的多孔支撑层组成，膜上下两侧截面的结构和形状不相同，致密层厚度约为 0.1～0.5 μm，支撑层厚度约为 50～150 μm，但表皮层和支撑层由同一种材料制成。复合膜实际上也是一种具有表皮层的非对称膜，但表皮层材料和支撑层材料不同，皮层可以多层叠合，通常超薄的致密皮层可以用化学方法或物理方法在非对称的支撑层直接复合制得。

根据制作材料可以将分离膜划分为无机膜和有机膜。无机分离膜主要有陶瓷膜、玻璃膜、金属膜和分子筛碳膜。还有以无机多孔膜为支撑体再与高聚物超薄致密层组成的复合膜。有机膜材料主要有纤维素衍生物、聚砜类、聚酰胺类及杂环含氮高聚物、聚酯类、聚烯烃、乙烯类高聚物、含硅高聚物、含氟高聚物、甲壳素类等。无机膜相对于有机膜来说，其优点主要有①热稳定性好，适用于高温、高压体系；②化学稳定性好，耐化学腐蚀，能耐酸和弱碱，pH 使用范围宽；③抗微生物能力强，与一般微生物不发生生化及化学反应；④无机膜组件机械强度大；⑤清洁状态好；⑥无机膜的孔分布窄，分离性能好，可反向冲洗，分离极限和可选择性是可控制的。

但是也有很多不足，如没有弹性，比较脆，要求有特殊的构造；不易成型加工；可用于制造膜的材料较少；成本较贵，强碱条件下会受到侵蚀；膜本身的热稳定性常常由于密封材料的缘故而不能得到充分利用等。

无机膜的研究始于20世纪60年代，长期发展缓慢。但随着分离条件的要求愈来愈高，一些高分子膜材料无法满足的条件，如耐高温计强酸、弱碱介质等，无机分离膜受到重视并快速地发展了起来。预计其未来发展趋势为降低成本，提高竞争力；制备超细孔化无机膜，扩大应用领域；膜材料组成多元化，提高分离膜的物化性能等。而高分子分离膜的发展动向主要是开发新型高分子膜材料，进行膜表面改性，加强“超薄”和“活化”制膜工艺的研究。

物质选择透过膜的能力可分为两类：一种是借助外界能量，物质由低位向高位流动；另一种是以化学位差为推动力，物质发生由高位向低位的流动。表4-4列出了常见压差力推动型膜分离过程的操作性能。

总的说来，分离膜之所以能使混合在一起的物质分开，不外乎两种手段。

(1)根据混合物的不同物理性质

主要是根据质量、体积大小和几何形态差异，用过筛的方法将其分离。

(2)根据混合物的不同化学性质

物质通过分离膜的速度取决于以下两个步骤的速度，首先是从膜表面接触的混合物中进入膜内的速度(称溶解速度)，其次是进入膜内后从膜的表面扩散到膜的另一表面的速度。总速度愈大，透过膜所需的时间愈短；总速度愈小，透过时间愈长。溶解速度完全取决于被分离物与膜材料之间化学性质的差异，扩散速度除化学性质外还与物质的分子量有关。混合物质透过的总速度相差愈大，则分离效率愈高，反之，若总速度相等，则无分离效率可言

4.4.3 几种常用的膜分离技术

目前，膜分离主要包括渗透、反渗透、纳滤、超滤、微滤、电渗析、液膜技术、气体渗透、渗透蒸发等方法。目前，应用较多的膜分离方法如表4-4所示。

表4-4 天然产物分离中应用的主要膜分离方法

膜分离方法	分离目的	透过组分	截留组分	推动力	传质机理	膜类型	应用举例
微滤(MF)	溶液脱粒子	溶液	0.02～10 μm微粒、细菌	压力差	微粒大小筛分	多孔膜	过滤、预处理
超滤(UF)	溶液脱大分子	小分子溶液及胶体分子	0.001～0.02 μm生物大分子溶质	压力差	分子大小筛分	非对称膜复合膜	除去生物大分子杂质
纳滤(NF)	脱去小分子溶质和低价离子	小分子溶质和低价离子	1 nm分子和高价粒子	压力差	分子大小、电荷效应	复合膜	除去小分子杂质
反渗透(RO)	溶液脱溶剂，浓缩	溶剂	溶质	压力差	优先吸附，溶解扩散	非对称膜、复合膜	浓缩
渗透(D)	大分子溶质溶液脱小分子	小分子溶质	大分子溶质	浓度差	阻扩散	非对称膜或离子交换膜	多糖脱盐
电渗析(ED)	溶液脱小离子，小离子溶液的浓缩	小离子组分	非电解质及大离子	电位差	粒子选择	离子交换膜	蛋白质精制
渗透蒸发(PVPA)	挥发性液体混合物分离	膜内易溶解组分或易挥发组分	不易溶解组分或较大、较难挥发组分	分压差，浓度差	溶解-扩散	均质膜，复合膜，非对称膜	恒沸混合物的分离

4.4.3.1　微滤

微滤(microfiltration,简称MF)是利用微孔膜孔径的大小,在压差推动下,将滤液中大于膜孔的微粒、细菌等悬浮物截流下来,达到滤液中微粒去除的目的,主要用于从液相或气相中截留微粒、细菌、污染物等。

(1)微滤膜的主要特征

微孔滤膜的孔径十分均匀,在0.05~10 μm之间,其最大孔径与平均孔径的比值一般为3~4,孔径分布基本呈正态分布,因而常被作为起保证作用的手段,过滤精度高,分离效率高,可将大于孔径的微粒、细菌、污染物截留在滤膜表面。孔隙率高,流速快。微孔膜的微孔数可达每平方厘米10^7~10^{11}个孔,孔隙率在60%~90%之间,由于孔隙率高,其对液体的过滤速度在同等过滤精度下,比常规过滤介质快40倍,即膜通量大。膜厚度薄,一般为10~200 μm,过滤时对过滤对象的吸附量小,因此物料的损失较小,这一点对贵重物料具有重要意义。微滤膜为连续的整体结构,过滤时无介质脱落,没有杂质溶出,不产生二次污染。无毒、使用和更换方便,使用寿命较长。但是微滤技术也存在一些缺陷,如膜内部的比表面积小,颗粒容纳量小,易被物料中与膜孔大小相近的微粒堵塞。

(2)微滤膜的分离机理

微滤膜用于悬浮液中固液分离的机理主要是筛分截留,还有吸附截留、架桥截留、网络截留和静电截留。筛分截留指微滤膜将尺寸大于其孔径的固体颗粒通过物理或化学吸附而截留。架桥截留指固体颗粒在膜的微孔入口因架桥作用而被截留。网络截留发生在膜内部,由于膜孔的曲折形成。静电截留是在某些情况下为了分离悬浮液中的带电颗粒,采用带相反电荷的微滤膜,这样就可以用孔径比待分离颗粒尺寸大得多的微滤膜来操作,既达到了分离效果,又可增加通量。

采用微滤膜对气体中的悬浮颗粒进行分离的机理有直接截留、惯性沉积、扩散沉积和拦集作用。直接截留与悬浮液中液固分离的筛分截留机理相同。惯性沉积是指当小于膜孔径的颗粒随气体直线运动时,在膜孔处流线将发生改变,对于质量较大的颗粒,由于惯性最优仍力图沿原方向运动,这些颗粒可能因撞击在膜边缘或膜孔入口附近的孔壁上而被截留。微滤膜孔径越小,气体流速越大,颗粒越易发生惯性沉积而被截留。扩散沉积是指由于非常小的颗粒具有强烈的布朗运动倾向,颗粒通过膜孔时在孔道中容易因布朗运动而与孔壁碰撞,从而被截留。微滤膜孔径越小,微小颗粒与膜壁碰撞的概率越大,颗粒越容易产生扩散沉积;气体流速越小,颗粒在孔道中停留的时间越长,颗粒越容易产生扩散沉积。拦集作用是指颗粒惯性较小时将随气流进入膜孔,若膜孔壁附近的气体以层流方式运动,因为流速小,颗粒将由于重力作用而沉积下来。

(3)微滤膜的应用

微滤在所有膜分离过程中应用最普遍。80年代初日本汉方制剂专利中已采用微滤澄清水煎液再超滤除杂的工艺。刘陶世等人用孔径为0.2 μm的无机陶瓷膜对部分常用单味中药金银花、白芍、黄连等和复方的水提液进行微滤,发现中药水提液微滤后由浑浊液体变为浅色的澄明液体,液中总固体去除率为15%~38%,总固体中有效成分含量提高率为2%~30%。说明无机陶瓷膜微滤技术对中药水提液具有较好的精制效果。

在制药工业中,采用微滤膜可有效脱除药物中的微粒和杂菌。注射液,尤其是大输液中微粒物质的存在,会使受药者产生各种病变,严重者甚至会引起死亡。为了保证药物质量,许多

国家在药典中规定了微粒物质的限度。如英国药典(1973 年版)中规定,在 500 mL 注射液中,每毫升药液中大于 2 μm 的粒子,不得超过 1 000 个,大于 5 μm 的粒子,不得超过 100 个,注射液过滤一般采用预过滤和微滤结合的方法。预过滤中除去大部分的微粒和微生物,减轻过滤的负担。预过滤介质有活性炭、烧结材料、超细纤维、预滤膜(公称孔径 0.5 μm 和 1.5 μm)。微滤膜的孔径一般使用 0.22 ~ 1.2 μm,常用的材料有醋酸纤维素、聚氯乙烯、聚酰胺、聚偏二氟乙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯、聚碳酸酯等。

一般药物灭菌均采用热压法,但细菌尸体仍留在药液中,而对于热敏性药物,如胰岛素、ATP、辅酶 A、细胞色素 c、人体转移因子、激素、血清蛋白、丙种球蛋白等血液制品及组织培养用的培养皿等,均不能采用热压灭菌,而只能通过过滤法除菌。采用微孔滤膜过滤的明显优点是不改变药物的原来性质,细菌的尸体可以截留在膜上,易于使药物生产线机械化和自动化。

4.4.3.2 超滤

超滤(ultrafiltration,简称 UF)是以压力为推动力的膜分离过程,介于微滤和纳滤之间,膜孔径在 0.05μm(微滤)至 1 nm(纳滤)之间。超滤膜的分离范围为相对分子质量约 500 ~ 1 000 000 的大分子、胶体和微粒。超滤膜的分离原理是筛分作用,其截留率取决于溶质的尺寸和形状。超滤膜的表层孔径在 5 ~ 100 nm 之间,利用表面和微孔内的吸附、孔中堵塞、表面截留等作用,分离水溶液中的大分子、胶体、蛋白质等。

(1)超滤膜的优缺点

超滤技术的优点是操作简便,成本低廉,不需增加任何化学试剂,尤其是超滤技术的实验条件温和,与蒸发、冷冻干燥相比没有相的变化,而且不引起温度、pH 的变化,因而可以防止生物大分子的变性、失活和自溶。在生物大分子的制备技术中,超滤主要用于生物大分子的脱盐、脱水和浓缩等。超滤法也有一定的局限性,它不能直接得到干粉制剂。对于蛋白质溶液,一般只能得到 10% ~ 50% 的浓度。

(2)超滤膜的结构及性能表征

超滤膜大体上可分为两种。一种是各向同性膜,常用于超滤技术的微孔薄膜,它具有无数微孔贯通整个膜层,微孔数量与直径在膜层各处基本相同,正反面都具有相同的效应。另一种是各向异性膜,它是一层极薄的表面“皮层”和一层较厚的起支撑作用的“海绵层”组成的薄膜,也称为非对称膜。前一种滤膜透过滤液的流量小;后者则较大且不易被堵塞。

表征超滤膜性能的参数主要有渗透速率和膜的截留性能。渗透速率用来表征超滤膜过滤料液的速率,指每平方米每小时过滤料液的体积(L)。渗透速率分为纯水渗透速率和溶液渗透速率,纯水渗透速率可用于膜的性能指标的标定,一般来说,超滤膜的纯水渗透速率约为 20 ~ 1 000 $L/(m^2 \cdot h)$,但实际上由于料液体系的不同,膜的溶液渗透率约为 1 ~ 100 $L/(m^2 \cdot h)$。

膜的截留性能通常采用截留分子量(MWCO)和截留率表示。截留率指对一定分子量的物质来说,膜所能截留的程度。通过测定具有相似化学性质的不同分子量的一系列化合物的截留率所得的曲线成为截留分子量曲线,根据该曲线求得截留率大于 90% 的分子量即为截留分子量。显然,截留率越高、截留范围越窄的膜越好。截留范围不仅与膜的孔径有关,而且与膜材料和膜材料表面的物理化学性质有关。

(3)超滤的应用

在中草药制剂生产过程中,常用超滤膜分离法除去大分子杂质。在中草药提取过程中,在

提取有效成分的同时，常提出大量的鞣质、多糖、树胶等大分子物质，这些物质常常是无药效的成分，在液体制剂放置时将产生沉淀而导致澄明度不合格，影响制剂的稳定性；如制成浸膏固体制剂会造成崩解时间长、服用剂量大等缺点，因此必须除去。

通常中草药有效成分的相对分子质量在1 000以下，无效成分的相对分子质量大于10 000，所以可用超滤技术进行分离。如在生产人参精口服液中，运用超滤膜技术处理大分子杂质，得到的产品在理化指标上接近于传统老工艺，在产品稳定性上要好于原工艺，而成本费用只有原工艺的1/2。

麻黄碱是中药麻黄的主要成分，采用超滤过程提取麻黄，经过一次处理就可以得到98.1%麻黄碱，色素除去率达96.7%以上。与苯提法、水蒸汽蒸馏法和离子交换法等传统工艺相比，不仅收率提高、产品质量好、生产安全可靠、生产成本显著降低，而且避免了对环境的污染。

甜菊苷是从甜叶菊的干叶中提取的，其化学分离过程的条件十分严格，稍有偏差，叶中所含蛋白质、多糖和色素等成分便会进入提取液，影响产品质量。因此在甜菊苷生产过程中，常会出现沉淀、起泡等现象。何昌生采用超滤技术解决了上述问题，使操作过程大为简化，产品质量极大地提高。

金银花为常用的清热解毒药，其主要成分为绿原酸，相对分子质量为354.3，采用截留相对分子质量为1万的超滤膜进行分离，可除去其中的多糖、蛋白质等大分子杂质。有效成分收率比传统的醇沉法大幅提高，由67.8%提高到95.4%。

用截留相对分子质量为1万的超滤膜提取银杏叶中的黄酮苷，得到淡黄色的结晶体，替代了原来使用的醇沉工艺。另外，用截留相对分子质量为7万的超滤膜对炒积壳中药液进行超滤除杂质的试验，药液含固形物的量可下降30%～60%，达到了预期的效果。

4.4.3.3　纳滤

纳滤（nanofiltration，简称NF）是一种介于反渗透和超滤之间的压力驱动膜分离过程，纳滤膜的孔径范围在几个纳米左右。与其他压力驱动型膜分离过程相比，出现较晚。它的出现可追溯到70年代末J. E. Cadotte的NS-300膜的研究，之后，纳滤发展得很快，膜组器于80年代中期商品化。纳滤膜大多从反渗透膜衍化而来，如CA、CTA膜、芳族聚酰胺复合膜和磺化聚醚砜膜等。但与反渗透相比，其操作压力更低，因此纳滤又被称作“低压反渗透”或“疏松反渗透”。

（1）纳滤的主要特征

纳滤有两个显著特征：一是其截留分子量介于反渗透膜和超滤膜之间，约为200～2 000；二是纳滤膜对无机盐有一定的截留率，因为它的表面分离层由聚电解质构成。从结构上看，纳滤膜大多是复合型膜，即膜的表面分离层和它的支撑层的化学组成不同。纳滤膜分离过程无任何化学反应，无需加热，无相转变，不会破坏生物活性，而愈来愈广泛地被应用于电子、食品和医药等行业，诸如超纯水制备、果汁高度浓缩、多肽和氨基酸分离、抗生素浓缩与纯化、乳清蛋白浓缩、纳滤膜-生化反应器耦合等实际分离过程中。与超滤或反渗透相比，纳滤过程对单价离子和分子量低于200的有机物截留较差，而对二价或多价离子及分子量介于200～500之间的有机物有较高脱除率，基于这一特性，纳滤过程主要应用于水的软化、净化以及相对分子质量在百级的物质的分离、分级和浓缩（如染料、抗生素、多肽、多醣等化工和生物工程产物的分级和浓缩）、脱色和去异味等。主要用于饮用水中脱除Ca、Mg离子等硬度成分、三卤甲烷中

间体、异味、色度、农药、合成洗涤剂，可溶性有机物，及蒸发残留物质。

(2)纳滤的分离机理和模型

纳滤分离作为一项新型的膜分离技术，技术原理近似机械筛分。但是纳滤膜本体带有电荷性。这是它在很低压力下仍具有较高脱盐性能和截留分子量为数百的膜也可脱除无机盐的重要原因。纳滤分离过程属于压力驱动的膜过程，是不可逆的，其传质机理被认为处于孔流机理和溶解-扩散之间的过渡态。由于大部分纳滤膜为荷电型，其对无机盐的分离不仅仅是受到化学势控制，同时也受到电势梯度的影响，分离机理和模型较超滤和反渗透来说，更为复杂。表述膜结构与性能之间关系的数学模型有非平衡热力学模型、空间电荷模型、固定电荷模型、杂化模型及静电位阻模型等。

1)非平衡热力学模型

非平衡热力学模型把膜当作一个“黑匣子”，以压力差为驱动力，产生流体及离子流动。推动力和流动之间的关系可用现象论方程式表示，方程式中的系数被称为特征参数(包括膜的反射系数、溶质透过系数及纯水透过系数)，膜特征参数通常可以通过关联透过实验数据而求得。

2)空间电荷模型

空间电荷模型假设膜由孔径均一且其壁面由电荷均匀分布的微孔组成，微孔内的离子浓度和电场电势分布、离子传递和流体流动分别由 Poisson-Boltzmann 方程、Nernst-Planck 方程和 Navier-Stokes 方程等来描述。

3)固定电荷模型

固定电荷模型假设膜为一个凝胶相，其中电荷分布均匀、贡献相同，此模型可以用来表征离子交换膜、荷电型反渗透膜和超滤膜内的传递现象，描述膜浓差电位、膜的溶剂及电解质渗透速率及其截留特性。

4)杂化模型

杂化模型将纳滤膜看成是均质无孔膜，但其中包括了离子在局部区域进行传质时的扩散和对流阻碍因子。模型是在膜的结构与荷电性能(有效膜孔径、膜厚/孔隙率比例和有效电荷密度)的基础上对纳滤膜的截留性能进行预测的。模型同样是用 Nernst-Planck 扩展方程描述离子的传质过程，用阻碍因子和有效孔径可以更加准确地预测纳滤膜的分离性能。

5)静电位阻模型

静电位阻模型假定膜分离层由孔径均一、表面电荷分布均匀的微孔构成，其结构参数包括孔径 r_p、开孔率 A_k、孔道长度即膜分离厚度 Δx，电荷特性参数则表示为膜的体积电荷密度 X(或膜的孔壁表面电荷密度 q)。根据上述膜的结构参数和电荷特性参数，对于已知的分离体系，就可以运用静电位阻模型预测各种溶质(中性分子、离子)通过膜的传递分离特性。

(3)纳滤的应用

纳滤膜技术可用于低聚糖的分离、抗生素发酵液的浓缩与纯化、多肽和氨基酸的分离及中药生产等领域，大多数是用表面分离层为聚电解质的复合型膜。

韩少卿等为探索膜分离技术在螺旋霉素 (SPM)生产提取中的适用情况，采用超滤、纳滤操作对工业生产的螺旋霉素板框过滤液进行处理，实验结果表明，操作压力、操作时间及料液流速对超滤过程有很大影响，本实验所选膜较好去除蛋白等大分子杂质，起到纳滤预处理作用；然后采用纳滤膜对超滤液进行浓缩纯化，操作条件如进料压力、料液 pH 、浓缩倍数及操作

方式对纳滤过程均有很大影响。应用超滤、纳滤技术提取SPM，其收率可达76.3%，大大高于传统溶媒提取收率，产品质量也符合要求。冉艳红等对凉茶中草药水提取液进行了纳滤浓缩有效成分的研究，证明纳滤浓缩中草药提取液是可行的，提高了产品的质量和收率，大大降低了成本。中草药提取液可溶性固形物从1.5%～2.0%达到了15%，降低料液浓度、提高温度、提高压力可以提高膜通量。姚志春将纳滤膜技术用于浓缩核苷酸经纳滤系统浓缩处理后，核苷酸浓缩倍数及核苷酸截留率均达到了厂方提出的使用标准，纳滤膜技术在核苷酸浓缩中的应用是可行的。与蒸发法和其他相变化技术相比，膜法浓缩处理不会发生相变化，因而所需能量少、能耗低；膜处理设备占地面积小，设备紧凑，易控制，可以进行连续操作。管萍等综述了近十年来纳滤膜技术在氨基酸和多肽分离与纯化方面的研究进展。多肽和氨基酸的纳滤分离过程受溶液物化性质、氨基酸和多肽分子尺寸、所带电荷以及膜孔径、膜带电状态等多种因素的影响，建立该过程的分离机理模型、组合并优化分离条件是当前研究的热点。Kai Yu Wang等人将两种复合纳滤膜用于中性的分子和电解溶液中并且研究它们在分离头孢氨苄中的稳定性。这两种负电荷纳滤膜在含有单一电解液的溶液中表现出不同的去除性能。经过调节溶液的pH值，这两种膜对头孢氨苄的分离效率分别达到98% 和88%。同时增加压力对于更高流通量的溶质去除率的增加是有利的。其中一种膜对头孢氨苄分离效率较高是由于它的较小孔径和较大电子密度。

4.4.3.4　反渗透

RO(reverse osmosis)反渗透技术是利用压力差为动力的膜分离过滤技术，源于美国20世纪60年代宇航科技的研究，后逐渐转化为民用，目前已广泛运用于科研、医药、食品、饮料、海水淡化等领域。

(1)反渗透基本原理

当溶液和纯溶剂被选择性半透膜隔开时，纯溶剂会通过半透膜使溶液浓度变小，此时若在原溶液上加上的额外压力恰好能阻止纯溶剂进入溶液，此压力成为渗透压。若加在溶液上的压力超过了渗透压，则使溶液中的溶剂向纯溶剂方向流动，此过程即为反渗透。

反渗透主要利用溶剂或溶质对膜的选择性原理，在反渗透过程中虽然与膜的微孔孔径大小有一定的关系，但主要是膜材料的化学性质影响，主要决定于膜的选择性，当膜表面孔的直径小于溶剂分子或溶质分子直径时，仍然有可能分离。因此反渗透膜技术的关键是选择一个选择性良好的半透膜，能选择性透过溶剂。

(2)反渗透的应用

利用反渗透法可以使溶液中的溶剂和溶质分离，溶液不断地增浓，达到浓缩的目的，反渗透浓缩在常温下进行，能耗小，易保持产品的原有风味。在天然有机化合物的分离中主要用于果汁浓缩、果胶、蛋白质的回收，蛋白质和糖的分离，中草药提取液的浓缩等。

一般反渗透膜耐热性为40℃左右，不适宜用于热水杀菌等工艺用途。NTR-759、729HG等新开发的膜可用于90℃下加热杀菌，可在60℃下连续使用，因而可用于食品制造中的浓缩、分离等。用管式反渗透法浓缩脱脂奶，可将固形物含量从原来8.5%提高到27%，固形物透过率只有0.15%～0.2%，该技术在国外已得到成功应用。用超滤和反渗透分离玉米浸渍水，反渗透浓缩液中蛋白质的平均截留率为99.77%，乳酸的平均截留率为96.51%，透过液中COD值降到1 000 mg/L左右，可作为工艺水回用。反渗透用于果汁、果酒的浓缩，可保证维生素等营养成分不受破坏以及挥发质不损失，并保留其原有的风味。据报道，果汁浓缩多用醋酸纤维素

反渗透膜，它对醇和有机酸的分离率较低，与蒸发法相比，反渗透可使浓缩果汁有更好的芳香感与清凉感。采用蒸发法浓缩，其中芳香成分几乎全部消失；采用速冻法芳香成分只保留8%，而采用反渗透法芳香成分可保留30%～60%，而且脂溶性部分比水溶性部分保留更多，Vc、氨基酸及香气成份的损失均比真空蒸馏浓缩要小得多。资料表明，用NTR膜的高脱除率和低脱除率的二种卷式反渗透组件组成的多级反渗透流程可以制取40～45 Brix苹果浓缩汁。在酒类的生产中，反渗透可用于降低果汁酒的酒精浓度或将果酒浓缩，也可使正常啤酒（含醇4%）的乙醇含量更低。在茶饮料的生产中，Schreier等首次采用RO技术对红茶液（印度红茶）进行浓缩，使茶中可溶性固形物、多酚类和咖啡碱的浓缩倍数达6.5倍，但一些香气成分含量并不高。权启爱等采用（UF＋RO）膜技术为主的茶汁浓缩工艺，茶浓缩汁浓度可达20%以上，具有原茶相似的风格，溶解性好，并可去除下档茶存在的涩味等不足，品质明显优于传统热浓缩工艺产品。胡建农等用反渗透浓缩乌龙茶，当浓缩到5倍时，能耗不足传统方法的70%，仅为真空浓缩法的25%左右，且原茶中的色、香、味可得到很好的保留。反渗透膜可以完全除去细菌和病毒，使产品不加任何防腐剂而延长储存期，食用更加卫生可靠。此外，反渗透还可用于生物工程和医药提纯以及气体分离等领域。

4.4.3.5 渗透蒸发

渗透蒸发是在膜的渗透边侧形成真空，以膜的前后两侧的化学位差为推动力伴随着相变，由膜选择吸附及在膜中渗透速率不同而进行分离，是国外近年来发展起来的膜分离技术，用于分离沸点相近或形成共沸的液体混合物，同传统的分离方法相比，具有操作简单、能耗小、生产成本低、无三废等优点，节能效果和经济效益十分显著。

（1）渗透蒸发的特点

➢渗透蒸发的最大特点是单级选择性好。从理论上讲，渗透蒸发分离的程度无极限，适合分离沸点将近的物质，尤其适于恒沸物的分离。

➢由于渗透蒸发过程中有相变发生，所以能耗较高。

➢渗透蒸发过程操作简单，易于掌握。

➢在操作过程中，进料侧原则上不需加压，所以不会导致膜的哑迷，透过率也不会随时间的增加而减小。而且，在操作过程中将形成溶胀活性层及所谓的膜的“干区”，膜可自动转化为非对称膜。该特点对膜的透过率及寿命有益。

➢与反渗透等过程相比，渗透蒸发的通量小得多，一般在2 000 g/（m^2 · h）以下。而具有高选择性的渗透蒸发膜，其通量往往只有100 g/（m^2 · h）左右。

渗透蒸发由于其特有的高选择性，在传统分离手段难以处理的共沸物、沸点相近的物系、同分异构体的分离以及有机溶液中微量水的脱除等领域显示出独特的优势。

（2）渗透蒸发的原理

渗透蒸发分离的原理（图4-16）为在膜的上游连续输入经过加热的液体，而在膜的下游以真空泵抽吸造成负压，从而使特定的液体组分不断变作蒸气透过

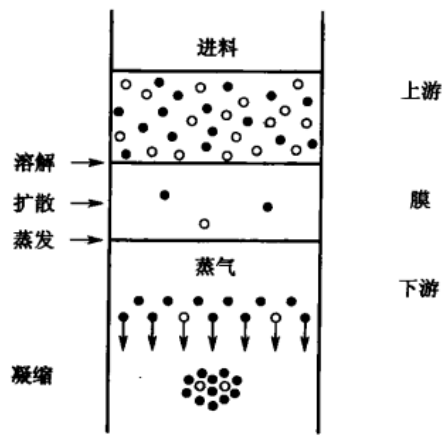


图4-16 渗透分离过程机制

分离膜，然后，再将此蒸气冷凝成液体而得以从原液体中分离出去。

总括起来，其分离机制可分为3步：

➢被分离的物质在膜表面上有选择地被吸附并被溶解；

➢以扩散形式在膜内渗透；

➢在膜的另一侧变成气相脱附而与膜分离。

(3)渗透蒸发的应用

渗透蒸发常用于有机物中水分的脱除，高纯试剂的制备，溶剂的回收，废水中有用成分的回收，有机混合物的分离等。渗透蒸发的选择性非常高，对于某些用常规分离方法能耗高或费用高的分离体系特别是对近沸点混合物、共沸混合物、同分异构体以及稳定性较差的混合物的分离更为有效。

4.4.3.6　电渗析

电渗析利用半透膜的选择透过性来分离不同的溶质粒子(如离子)的方法称为渗析。在电场作用下进行渗析时，溶液中的带电的溶质粒子(如离子)通过膜而迁移的现象称为电渗析。利用电渗析进行提纯和分离物质的技术称为电渗析法，它是20世纪50年代发展起来的一种新技术，最初用于海水淡化，现在广泛用于化工、轻工、冶金、造纸、医药工业，尤以制备纯水和在环境保护中处理三废最受重视，例如用于酸碱回收、电镀废液处理以及从工业废水中回收有用物质等。

(1)电渗析的特点

电渗析与近年引进的另一种膜分离技术反渗透相比，它的价格便宜，但脱盐率低。当前国产离子交换膜质量亦很稳定，运行管理也很方便，自动控制频繁倒极电渗析(EDR)，运行管理更加方便。原水利用率可达80%，一般原水回收率 在45% ~70%之间。电渗析主要用于水的初级脱盐，脱盐率在45% ~90%之间。它广泛被用于海水与苦咸水淡化；制备纯水时的初级脱盐以及锅炉、动力设备给水的脱盐软化等。

实质上，电渗析可以说是一种除盐技术，因为各种不同的水(包括天然水、自来水、工业废水)中都有一定量的盐分，而组成这些盐的阴、阳离子在直流电场的作用下会分别向相反方向的电极移动。如果在一个电渗析器中插入阴、阳离子交换膜各一个，由于离子交换膜具有选择透过性，即阳离子交换膜只允许阳离子自由通过，阴离子交换膜只允许阴离子以通过，这样在两个膜的中间隔室中，盐的浓度就会因为离子的定向迁移而降低，而靠近电极的两个隔室则分别为阴、阳离子的浓缩室，最后在中间的淡化室内达到脱盐的目的。电渗析过程见图4-17。

电渗析法的特点为：

➢可以同时对电解质水溶液起淡化、浓缩、分离、提纯作用；

➢可以用于蔗糖等非电解质的提纯，以除去其中的电解质；

➢在原理上，电渗析器是一个带有隔膜的电解池，可以利用电极上的氧化还原效率高。

在电渗析过程中，也进行以下次要过程：

➢同名离子的迁移，离子交换膜的选择透过性往往不可能是百分之百的，因此总会有少量的相反离子透过交换膜；

➢离子的浓差扩散，由于浓缩室和淡化室中的溶液中存在着浓度差，总会有少量的离子由浓缩室向淡化室扩散迁移，从而降低了渗析效率；

➢水的渗透，尽管交换膜是不允许溶剂分子透过的，但是由于淡化室与浓缩室之间存在浓

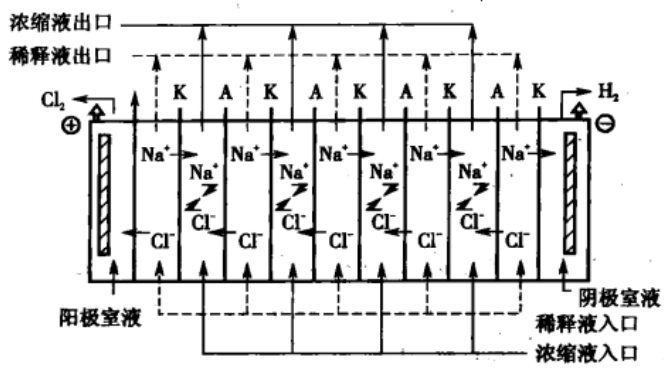


图 4-17 电渗析过程示意图

度差,就会使部分溶剂分子(水)向浓缩室渗透;

➢水的电渗析,由于离子的水合作用和形成双电层,在直流电场作用下,水分子也可从淡化室向浓缩室迁移;

➢水的极化电离,有时由于工作条件不良,会强迫水电离为氢离子和氢氧根离子,它们可透过交换膜进入浓缩室;

➢水的压渗,由于浓缩室和淡化室之间存在流体压力的差别,迫使水分子由压力大的一侧向压力小的一侧渗透。

显然,这些次要过程对电渗析是不利因素,但是它们都可以通过改变操作条件予以避免或控制。

(2)电渗析的应用

我国对电渗析技术的研究始于 1958 年,并已广泛用于工业用水的脱盐,目前在苦咸水淡化中的应用发展也很快,海水淡化已有成功应用,在废水回收处理和化工过程中的浓缩、提纯、分离、精制等方向已不断地得到开发,取得了十分可观的经济效益与社会效益。

目前电渗析在天然产物和药物分离中主要包括提取乳酸新技术和医药废水处理。乳酸是一种重要的有机酸,食用乳酸和医用乳酸一般都采用发酵法制备,由于发酵液组分比较复杂,从发酵液中提取含量较低的产品相当困难。目前采用乳酸钙结晶-硫酸酸化工艺,其工艺流程长,消耗化工原料多,污染环境,产率低(一般在 40% 左右)。而四室电渗析器提取乳酸工艺是利用粒子交换膜和电场力的作用,将乳酸等电解质离子和发酵液中其他大分子糖以及中性物质等分开,节约原材料,降低成本,改善劳动条件,提高产率(一般在 80% 以上)。该技术还被用于柠檬酸、苹果酸等其他有机酸分离。关于氨基酸的废水处理,日本曾采用活性污泥法,国内曾采用电渗析法处理模拟氨基酸废水。为了达到既净化废水,又回收氨基酸的目的,刘跃进等采用电渗析法来处理制药厂酸性氨基酸废水,结果表明,废水氨基酸和 COD 的脱除率均可达到 80%,低浓度浅色废水经一级处理即可达到排放标准,浓缩水中氨基酸的浓度是淡水中的 20 倍,同时浓缩水中氨基酸的浓度接近其饱和浓度。

4.4.4 膜分离材料在医药工业中的应用

膜的种类很多,可分为有机高分子膜和无机膜两类。有机高分子膜如纤维素衍生物类、聚酰胺类、聚砜类、聚乙烯类、芳香杂环类、硅橡胶类和含氟有机高分子等七类;无机膜包括陶瓷

膜、玻璃膜、金属膜、分子筛炭膜，以及以无机多孔膜为支撑体与有机高分子材料超薄致密层组成的复合膜等。

目前在药物制剂生产中使用最为广泛的是聚砜（PS）类材料，约占32%；纤维素材料中的醋酸纤维素（CA）和三醋酸纤维素（CTA）分别占13%和7%；聚丙烯腈（PAN）占6%；无机膜占22%；其他的膜材料约为20%。

4.4.4.1　高聚物膜材料

自古以来就有将天然存在的高分子（如纤维素）作为粗过滤的材料。第一张实现膜分离（透析）的天然高分子膜是动物的膀胱。有机合成高分子聚合物膜的历史是从1844年Schoenbein发明硝化纤维素膜作为开始的。此后的一个世纪内，分离膜材料主要是纤维素衍生物。1960年Locb和Sourirajan制造出第一张具有高透量和高脱盐率的醋酸纤维素非对称反渗透膜，引起了工业界和学术界巨大兴趣，大大促进了水溶液膜分离技术（反渗透、超滤、微滤、透析等）的发展和应用。20世纪70年代聚砜和芳香聚酰胺非对称膜开始应用于气体分离。

20世纪60年代以来数百种高聚物作为分离膜材料的研究已经广泛展开。若干膜材料与分离、透过特性之间关系的经验规律已经掌握。高聚物分子结构与分离膜性能之间定量关系的研究正结合各个膜分离过程展开。现将重要的高聚物膜材料及其在各类膜分离过程中应用的情况介绍如下。

（1）聚砜类

聚砜类是一类具有高机械强度的工程塑料。它耐酸、耐碱。缺点是耐有机溶剂的性能差。自双酚A型聚砜（PSF）出现后，即发展成为继醋酸纤维素之后目前最重要、生产量最大的高聚物膜材料。它可用作超滤和微滤膜材料，并且是多种商品复合膜（反渗透膜、气体分离膜）的支撑层膜材料。

聚砜类材料可以通过化学反应，制成带有负电荷或正电荷的膜材料或膜。荷电聚砜可以直接用作反渗透膜材料。用它制成的荷电超滤膜抗污染性能持别好。聚芳醚砜（PES）、酚酞型聚醚砜（PESC）、聚醚酮（PEK）、聚醚醚酮（PEEK）也是制造超滤、微滤和气体分离膜的材料。经磺化的聚醚砜（SPES-C）可用于制造均相离子交换膜。

聚砜类膜在提取黄酮苷、多糖等有效成分及制备复方试剂中都有广泛的应用。王成章等用截留分子量为30 000的聚砜型中空纤维超滤膜分离银杏叶黄酮苷，超滤后的浓缩液黄酮含量达3.29%，高于原提取液2.43%的黄酮含量；陈彦等依次用500 000和5 000的聚砜膜纯化红参多糖，经超滤后，与只用醇沉工艺的粗多糖比较，多糖纯度由60%左右提高到85%以上，且所得的多糖药液稳定性好，长时间放置不会出现沉淀。

其他较常用的还有双酚A型聚砜（PSF）、聚砜酰胺（PSA）、酚酞型聚醚砜（PES-C）。刘洪谦等用截留分子质量60 000～75 000的PSF对生脉饮口服液进行超滤澄清与精制，发现新工艺能减少有效成分的损失并增强口服液的稳定性，其在贮藏期内仍澄清透明、无沉淀产生，优于原工艺制备的产品。袁小红等用截留分子质量为10 000的PSA平板膜超滤制备益气回阳注射液，与活性炭吸附法相比，样品中的非药用性大分子被截留，而乌头类生物总碱的平均含量由1.348 μg/mL叫提高到11.258 μg/mL。张玉忠等采用PES-C中空纤维膜处理双黄连粉针药液，结果表明经超滤法处理后的药液清澈透明，有效成分基本不变，而不同粒度的微粒均明显减少，符合国家标准，达到了去除部分杂质的目的。

(2)纤维素衍生物

纤维素是资源最为丰富的天然高分子。它的相对分子质量很大(50 万～200 万),在分解温度前没有熔点,又不溶于一般的溶剂。所以一般都先进行化学改性,生成纤维素醚或酯。由于在反应时有分子链的断裂,纤维素醚或酯的分子量大大降低,所以纤维素衍生物能溶于一般的溶剂。

醋酸纤维素是由纤维素与醋酸反应制成的。此类膜材料中包括醋酸纤维素(CA)和三醋酸纤维素(CTA),它们两者的区别在于酯化程度不同,前者含乙酸 51.8%,后者含乙酸 61.85%。主要用作反渗透膜材料,也用于制造超滤膜和微滤膜。醋酸纤维素膜的优点是价格便宜、膜的分离和透过的性能良好。其缺点是 pH 使用范围窄(pH = 4 ～8). 容易被微生物分解以及在高压操作下时间长了容易被压密,引起透量下降。

CA 在多糖的研究中效果比较明显,如左勇用 70 kD 内压式中空醋酸纤维素膜超滤银耳多糖,其总糖含量和还原糖含量均比常规浓缩法提高了约 22.4%;胡奇芬等以超滤法和水醇法考察了复方中药制剂中总多糖的含量,前者所得到的总多糖含量明显高于后者。

硝酸纤维素(CN)是由纤维素和硝酸制成的。价格便宜,广泛用作透析膜和微滤膜材料。为了增加膜的强度,一般与醋酸纤维素混合使用。

在制膜工业中应用的还有纤维素醋酸与丁酸的混合酯(CAB)和乙基纤维素(EC)等。

纤维素本身也能溶于某些溶剂,如铜氨溶液、二硫化碳、N-甲基吗啉-N-氧化物(NMMO)。在溶解过程中发生降解,相对分子质量降至几万到几十万。在成膜过程中又回复到纤维素的结构,称为再生纤维素。再生纤维素广泛用于人工肾透析膜材料和微滤、超滤膜材料。

(3)聚酰胺类及杂环含氮高聚物

20 世纪 60 年代中期芳香聚酰胺(APA)、芳香聚酰胺-酰肼(APAH)首先被选中作为制造耐高压的反渗透膜材料。随后,聚苯砜酰胺(APSA)、聚苯并咪唑(PBI)、聚苯并咪唑酮(PBIL)等也相继用作 L-S 法制造耐高压非对称反渗透膜的材料。

目前性能最好的海水淡化反渗透复合膜,其超薄皮层都是芳香含氮化合物。脱盐率达到 99.99% 的 PEC-1 000 反渗透复合膜的皮层是芳香含氮聚醚;PA-300 是芳香聚醚酰胺;FT-30 是芳香聚酰胺。这类复合反渗透膜的分离与透过性能都很好,也耐高压,其缺点是耐氯性能差。

聚酰亚胺(PI)耐高温、耐溶剂,具有高强度。它一直是用于耐溶剂超滤膜和非水溶液分离膜研制的首选膜材料。在气体分离和空气除湿膜材料中,它亦具有自己的持色。聚酯酰亚胺和聚醚酰亚胺的溶解性能较聚酰亚胺大有改善,已成为一类新兴的有实用前景的高性能膜材料。

(4)聚酯类

聚酯类树脂强度高,尺寸稳定性好,耐热、耐溶剂和化学品的性能优良,聚碳酸酯薄膜广泛用于制造经放射性物质辐照、两用化学试剂腐蚀的微滤膜。这种膜是高聚物分离膜中惟一的孔呈圆柱形、孔径分布非常均匀的膜。

聚四溴碳酸酯由于透气速率和氧、氮透过选择性均较高,已被用作新一代的富氧气体分离膜材料。

聚酯无纺布是反渗透、气体分离、渗透气化、超滤、微滤等切卷式膜组件的最主要支撑底材。

(5)聚烯烃

低密度聚乙烯(LDPE)和聚丙烯(PP)薄膜通过拉伸可以制造微孔滤膜。孔一般呈狭缝状,也可以用双向拉伸制成接近圆形的椭圆孔。高密度聚乙烯(HDPE)通过加热烧结可以制成微孔滤板或滤芯,它也可作为分离膜的支撑材料。

聚4-甲基1-戊烯(PMP)已用作氧、氮分离的新一代膜材料。表面氟化的PMP对称膜,其氧、氮分离系数高达7~8。

(6)乙烯类高聚物(vinyl polymers)

乙烯类高聚物是一大类高聚物材料,其中包括聚丙烯腈、聚乙烯醇、聚氯乙烯、聚偏氟乙烯、聚丙烯酸及其酯类、聚甲基丙烯酸及其酯类、聚苯乙烯、聚丙烯酰胺等。前四种已用于分离膜材料。

聚丙烯腈(PAN)是一种乙烯类聚合物,亲水性不是很强,但耐溶剂性良好,是仅次于聚砜和醋酸纤维素的超滤和微滤膜材料。也用来作为渗透气化复合膜的支撑体。由聚乙烯醇与聚丙烯腈制成的渗透气化复合膜的透量远远大于聚乙烯醇与聚砜支撑体制成的复合膜。李淑莉等用截留分子量为10 000的聚丙烯腈膜对丹参饮、四妙勇安汤、黄连解毒汤及理中汤4种体系进行了研究,结果表明,有效成分的回收率都在60% 以上,明显高于醇沉法的回收率。

以二元酸等交联的聚乙烯醇(PVA)是目前唯一获得实际应用的渗透气化膜。交联聚乙烯醇膜亦用于非水溶液分离的研究,水溶性聚乙烯醇膜用于反渗透复合膜超薄致密层的保护层。聚氯乙烯和聚偏氟乙烯用作超滤和微滤的膜材料。

(7)含硅高聚物

聚二甲基硅氧烷(PDMS)通常称为硅橡胶,用于制造气体分离膜。由于强度低,用作膜材料时需在成膜过程中进行交联。也用于制备优先透过醇的渗透气化膜,但透量太低,尚未达到实用水平。

聚三甲基硅丙炔(PTMSP)制成的气体分离膜初始通量非常大,但会因膜内吸附小分子有机物而迅速下降,限制了它的应用。

(8)含氟高聚物

聚四氟乙烯(PTFE)可用拉伸法制成微滤膜。化学稳定性非常好,膜不易被污染所堵塞,且极易清洗。在食品、医药、生物制品等行业很有优势。

聚偏氟乙烯具有较强的疏水性能,除用于超滤、微滤外,还是膜蒸馏和膜吸收的理想膜材料。

(9)甲壳素类

甲壳素也称壳聚糖,是存在于节肢动物(arthropod)如虾、蟹的甲壳中的天然高分子(含氮碳水化合物),在软体动物(mollusc)如墨鱼、鱿鱼内壳,真菌(fungi)和环节动物(annelid)中也普遍存在。

甲壳胺(chitosan)是脱乙酰壳聚糖,溶于稀酸即可制造成薄膜,有希望用于渗透气化。

另外,采用膜分离的方法还可分离紫杉醇,将悬浮培养物过滤并离心去除细胞碎片,然后通过尼龙膜或PVDF膜,使大部分紫杉烷类富集在膜上,而其他杂质可以从膜上洗去,最后用一定比例的甲醇或乙醇水溶液洗脱即可得到紫杉烷类化合物。该方法可省去用溶剂分步提取或液-液分配萃取这一步,并能节省大量溶剂,为从培养组织中提取紫杉烷类物质提供了一种简单、有效、价廉的方法,也减少了氯代烷烃对环境的污染。

4.4.4.2 无机膜

无机膜材料品种少,本节将结合膜材料同时介绍无机膜的特点、主要制造方法和应用。

(1)无机分离膜的特点

与高聚物分离膜相比,无机膜有以下特点:

➢热稳定性好,适用于高温、高压体系。使用温度一般可达400℃,有时甚至高达800℃。

➢化学稳定性好,能耐酸和弱碱,pH值适用范围宽。

➢抗微生物能力强,与一般的微生物不发生生化及化学反应。

➢无机膜组件机械强度大。无机膜一般都是以载体膜的形式应用,而载体都是经过高压和焙烧制成的微孔陶瓷材料和多孔玻璃等,涂膜后再经高温焙烧,使膜非常牢固,不易脱落和破裂。

➢清洁状态好。本身无毒,不会使被分离体系受到污染。容易再生和清洗。当膜污染被堵塞后,可进行反吹及反冲,也可在高温下进行化学清洗。

➢无机膜的孔分布窄,分离性能好。其缺点是:没有弹性,比较脆;不易成型加工;可用于制造膜的材料较少;成本较贵;强碱条件下会受到侵蚀。

(2)无机分离膜及其制法

无机分离膜包括陶瓷膜、玻璃膜、金属膜和分子筛炭膜。还有以无机多孔膜为支撑体再与高聚物超薄致密层组成的复合膜。无机分离膜的制法有多种,如烧结法、溶胶-凝胶法、分相法、压延法、化学沉淀法等。其中最重要的是溶胶-凝胶法,在这里作简单介绍。

溶胶-凝胶法制备无机分离膜是以金属醇盐作为原料,用有机溶剂溶解,在水中通过强烈快速搅拌水解成为溶胶。溶胶经过低温干燥后形成凝胶。控制一定的温度与湿度,继续干燥成凝胶膜。凝胶膜经过高温焙烧便成为具有一定陶瓷待件的氧化物微孔滤膜。

(3)无机分离膜的应用

近十几年来,无机分离膜受到很大重视,发展很快。它已在中药口服液的脱色、气体分离(包括膜反应)、废水处理、啤酒和饮料的除菌与澄清、病毒的分离和血液处理等领域得到应用。销售量已占整个膜市场的10%~20%。这个比例还在不断增加。氧化铝膜是目前工业上最常用的一种无机分离膜。已有孔径为0.2 μm的微滤膜和孔径为4 nm的超滤膜等各种规格商品膜出售。因此具有广阔的发展空间。

习 题

1. 膜分离技术都有哪些种类?各类膜分离技术的分离原理是什么?

2. 膜分离技术在天然产物提取中的应用有哪些?

参考文献

[1] 王俊儒. 天然产物提取分离与鉴定技术[M]. 杨凌:西北农林科技大学出版社,2006.

[2] 刘成梅,游海. 天然产物有效成分的分离与应用[M]. 北京:化学工业出版社,2003.

[3] 刘家祺. 分离过程[M]. 北京:化学工业出版社,2002.

[4] 张玮. 疏水性离子液体萃取分离中草药中阿魏酸和咖啡酸的研究[D]. 江西:南昌大学

理学院,2007.
[5] 蒋晓青,蒋新宇,刘佳佳. 中草药成分分离分析[M]. 北京:化学工业出版社,2005.
[6] 赵凯, 周东坡. 抗癌药物紫杉醇的提取与分离纯化技术[J]. 生物技术通讯 2004, 15(3):309 -311.
[7] 郭雪峰,岳永德. 黄酮类化合物的提取、分离纯化和含量测定方法的研究进展[J]. 安徽农业科学 2004, 35(26):27 -28.
[8] 秦勇,杜方麓. 皂苷提取分离研究进展[J]. 湖南中医学院药学院 2001, 7(8):401 -402
[9] 谭平华, 林金清,等. 双水相萃取技术研究进展及应用[J]. 化工生产与技术,2003,10(1):19 -23.
[10] 吴敏. 双水相萃取技术在药物提取与分离中的应用[J]. 中成药 2006,28(10):1505 -1507.
[11] 朱自强,等. 双水相萃取在抗生素制备中的应用进展[J]. 国外医药抗生素分册,1998,19 (3):198 -200.
[12] 潘云娣,等. 现在分离技术在抗生素提取中的应用[J]. 微生物学通报,2005,32(5):137 -140.
[13] 余喜理, 张宝华, 张剑秋. 液膜萃取技术及其应用研究进展[J]. 化学世界,2002: 185 -186.
[14] 向益生,等. 液膜萃取技术在医药化工中的研究进展[J]. 中南民族学院学报 1999,8(3):87 -88.
[15] 徐怀德. 天然产物提取工艺学[M]. 北京:中国轻工业出版社. 2006.
[16] 王冰,郑风,郭雷. 大孔吸附树脂对栀子中环烯醚萜苷类成分的富集行为[J]. 天然产物研究与开发,2006,18:117 ~119.
[17] 桂双英,周亚球,柯仲成. D101 型树脂对芍药苷吸附分离性能的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(2):25 ~27.
[18] 黄建明,郭济贤,陈万生. 大孔树脂对草乌生物碱的吸附性能及提纯工艺[J]. 复旦学报(医学版),2003,30(3):267 ~269.
[19] 王跃生,王洋. 大孔吸附树脂研究进展[J]. 中国中药杂志,2006,31(12):961 -965.
[20] 潘廖明,姚开,贾冬英. 大孔树脂吸附大豆异黄酮特性的研究[J]. 食品与发酵工业,2003,29(5):15.
[23] 刘陶世,郭立玮,金万勤,等. 无机陶瓷膜微滤技术精制部分单味中药及复方水提液的研究[J]. 南京中医药大学学报,2001,17(5):301 -303
[24] 许振良,马炳荣. 微滤技术与应用[M]. 北京:化学工业出版社,2005:12 -13.
[25] 韩少卿,叶骥,薛强. 超滤和纳滤膜分离技术提取螺旋霉素[J]. 中国抗生素杂志,2005,30(1):52 ~55.
[26] 冉艳红,陈万群. 纳滤膜浓缩中草药提取液研究[J]. 广州化工, 2005,33(3): 36 ~38.
[27] 姚志春. 纳滤膜技术在核苷酸浓缩中的应用[J]. 甘肃科学学报, 2005,17(2): 64 ~66.
[28] Kai Yu Wang, Tai-Shung Chung. The characterization of flat composite nanofiltration membranes and their applications in the separation of Cephalexin[J]. Journal of Membrane Science, 2005,247:37 ~50.

[29] Han Y J, Kim J M, Stucky G D. Preparation of Noble Metal Nanowires Using Hexagonal Mesoporous Silica SBA - 15 [J]. Chem Mater, 2000, 12: 282: 892.

[30] Firestone M A, Dzielawa J A, Zapol P, et al. Lyotropic Liquid-Crystalline Gel Formation in a Room-Temperature Ionic Liquid [J]. Langmuir, 2002, 18(20): 7258.

[31] Gowda G A N, Chen H, Khetrapai C L, et al. Amphotropic Ionic Liquid Crystals with Low Order Parameters [J]. ChemMater, 2004, 16(11): 2101.

[32] Zhou Y, Antonietti M. Synthesis of Very Small TiO_2 Nanocrystals in a Room-Temperature Ionic Liquid and Their Self-Assembly toward Mesoporous Spherical Aggregates [J]. J Am Chem Soc, 2003, 125(49): 14960.

[33] Wang L Y, Chen X, Chai Y C, et al. Capping effect of CTAB on positively charged Ag nanoparticles [J]. Chem Commun, 2004, 24: 2840.

[34] 王建华, 方俊. 膜分离材料及其在中药研究中的作用[J]. 材料导报, 2008, 5(22): 35 - 38.

第5章　天然产物及合成药物分离材料的最新研究成果和进展

5.1　分子印迹技术

5.1.1　分子印迹技术的概念、发展和特点

分子印迹技术(molecularly imprinted technique, MIT)也被称为模板印迹技术,是依据仿生原理,采用人工的方法制备出对特定分子(印迹分子或模板分子)具有专一性结合作用的且具有特定空间结构空穴的聚合物制备技术。该技术被形象的称为"分子钥匙"或"人工锁"。分子识别是在分子水平上研究生物现象的重要化学理念,已成为当今生物学、材料学和化学领域研究的热点之一。选择性是其分子识别的重要特征之一,成为固体分离材料的重要发展方向,特别是适用于药物的分离和纯化过程。

分子印迹技术的出现直接来源于免疫学的发展,早在20世纪30年代,Breinl, Haurowitz和Mudd就相继提出了一种当抗体侵入时生物体产生抗体的理论。后来在20世纪40年代,由著名的诺贝尔奖获得者Pauling对上述理论做了进一步的解释,并提出了以抗原为模板来合成抗体的理论,为分子印迹的发展奠定了一定的理论基础,同时激发了人们以抗原或待测物为模板合成抗体模拟物的设想。1949年,Dickey首先提出了"分子印迹"这一概念,但在很长一段时间内并未引起人们的重视。直到1972年由Wulff研究小组成功地将分子印迹技术用于葡萄糖类衍生物的手性分离,当时称为分子模板聚合物(molecular-templated polymer)分离。这项技术才逐渐为人们所认识,特别是1993年Mosbach在Nature上发表了有关茶碱分子印迹聚合物(molecularly imprinted polymers, MIPs)的研究报导后,分子印迹技术得到了快速的发展。至今,在印迹机理、制备方法以及在各个领域的应用研究都取得了很大的进展,尤其是在分析化学方面的应用更是令人瞩目。

分子印迹技术之所以发展如此迅速,是由于制备得到的MIP具有构效预定性(predetermination)、特异识别性(specific recognition)和广泛实用性(practicability)等三大特点,并且具有抗恶劣环境能力强、稳定性好、使用寿命长、能多次重复利用而不损失其分子记忆效应等优点,使得分子印迹技术的应用研究所涉及的领域非常广泛,包括医药、环境、食品、军事等。在临床药物分析、手性物质的分离、天然产物有效成分的分离、环境分析、免疫分析、生物传感器、催化剂等许多领域得到广泛应用。

5.1.2 分子印迹技术的原理和方法

5.1.2.1 分子印迹的原理

分子印迹技术是指为获得在空间结构和结合位点上与某一分子(模板分子)完全匹配的聚合物制备技术。它是通过以下过程实现的:①首先以具有适当功能基的功能单体与模板分子结合形成单体-模板分子复合物;②选择适当的交联剂将功能单体互相交联起来形成聚合物,从而使功能单体上的功能基在空间排列和空间定向上固定下来;③通过一定的方法把模板分子脱去。这样就在聚合物中留下一个与模板分子在空间结构上完全匹配,并含有与模板分子专一结合的功能基的三维空穴(如图5-1)。这个三维空穴可以选择性的重新与模板分子结合,即对模板分子具有专一性识别作用。它的空间结构和功能单体的种类是由模板分子的结构和性质所决定的。由于用不同的模板分子制备的分子印迹聚合物具有不同的结构和性质,所以一种印迹聚合物只能与一种分子结合,也就是说印迹聚合物对该分子具有专一选择性结合作用。

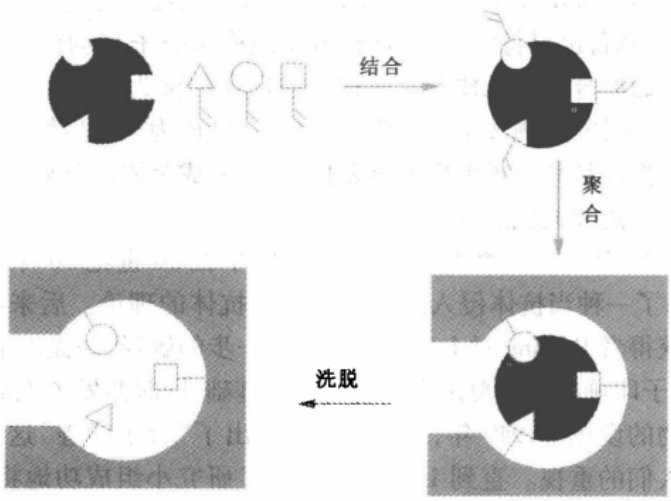


图5-1 分子印迹聚合物的制备过程

5.1.2.2 分子印迹聚合物的制备过程

分子印迹聚合物的制备过程可分为3步:第一步是印迹,将印迹分子和功能单体按比例混合,使其存在一定的分子间作用力;第二步是聚合,加交联剂,使复合物通过聚合反应形成聚合物;第三步是去除印迹分子,反复洗脱水解,使其形成具有一定空穴的分子印迹聚合物。根据功能单体和印迹分子间作用力的差异,MIP可分为以下三类。

(1)共价键法

共价键法,也称预组织法。印迹分子与功能单体通过可逆的共价键结合,加入交联剂共聚后,印迹分子通过化学方法从聚合物上断开,再用极性溶剂将印迹分子洗脱下来,使其形成具有高密度空腔的分子印迹聚合物。其主要的反应类型有形成硼酸酯、西佛碱、缩醛(酮)、酯等。共价键法的优点是空间位置固定,选择性高,常用于诸如糖类、氨基酸类、芳基酮类等多种化合物的特定性识别。由于共价键比较稳定,因而会生成较多的键合位点,印迹效率要高于非共价键印迹法。其缺点是功能单体选择有限,使模板限制较大且难以除去。因此,在选择模板

时共价键键能必须适当，否则会使在识别过程中结合与解离速度偏慢，难以达到热力学平衡。常用的共价单体有：4-乙烯苯硼酸、4-乙烯苯甲醛、4-乙烯苯胺、4-乙烯苯酚等。常用非共价键单体：丙烯酸及其衍生物、亚甲基丁二酸、4-乙烯基苯甲酸、2-丙烯酰胺-2-甲基-1-丙磺酸、N-丙烯酰基丙氨酸、4-乙烯基苯乙烯、丙烯酰胺、1-乙烯基咪唑、乙烯基吡啶、2,6-二丙烯酰胺吡啶、N-2(4-乙烯苄基)亚氨二乙酸酮等。

(2)非共价键法

非共价键法，也称自组装法。印迹分子与功能单体通过氢键、金属配位键、偶极作用、离子化作用、疏水作用、静电引力、范德华力等多种非共价键作用力生成分子自组装体在合适的引发条件下生成聚合物，将聚合物研磨为粉末并用合适的溶剂除去模板分子。这种过程是模拟生物中多重分子间作用而具有立体效应。其优点是可使用多种功能单体，模板分子多样且易于用适宜的溶剂洗脱。这种方法制得的 MIP 因使用多种作用的结合，具有选择性高、分离能力强、识别速度快等特点。缺点是在聚合前，模板分子与单体可形成多种分子络合物，制备的 MIP 结合位点不均匀，常导致非特异性结合。在洗脱过程中，由于很难将聚合物中的模板分子除去，就会造成“模板渗漏”。但由于该法灵活方便，制备过程简单，使得此法比共价键法更适用。

(3)半共价印迹法

半共价印迹法也称空间牺牲法。即聚合时功能单体和模板分子通过共价作用形成稳定的配合物，而在对印迹分子的识别过程中，仅通过非共价作用力来进行重新键合。这种方法由于模板分子和单体用共价键结合，使生成的聚合物结构完整，结合点均匀整齐。在洗脱过程中用强极性溶剂反复洗涤，从而解决了非共价健法的“模板渗漏”对待测物的影响。Whitecomb 等人综合了共价和非共价分子印迹技术的优点，模板分子同聚合物单体以共价键作用，洗脱时发生水解反应，失去一个 CO_2 分子则得到分子印迹聚合物。这种聚合物在以后的分离反应过程中则是以非共价键的方式同模板分子再结合，因而，既具有攻击分子印迹聚合物亲和专一性强的优点，又具有非共价分子印迹聚合物操作条件温和的优点。

此外，最近用功能性单体与金属离子配位制备的 MIP 也得到了发展，主要是由于金属离子与蛋白质的分离。由于金属配位作用较强，分子印迹聚合物可以在极性溶剂中制备和识别。另外，这种方法的最大优点是可通过简单地变换金属种类实现对 MIP 亲和能力的灵活调节。

分子印迹与模板聚合类似，它们都是利用单体或生成的聚合物与模板分子通过氢键，静电结合和范德华力等相互作用，经单体聚合后产生具有一定结构的聚合物。但它却不同于模板聚合。模板聚合是指单体与聚合物模板共同存在下所进行的聚合反应。起模板作用的聚合物对聚合速度和结构有着特殊的影响作用，能得到具有一定聚合度，立体规整结构的聚合物。通常，模板聚合是以聚合物为模板，而分子印迹聚合可以以任何分子为模板。模板聚合产物通常是线型分子，而分子印迹聚合物则是高交联度的热固型高分子。

迄今为止，分子印迹聚合物主要有以下几种制备方法。

➢传统方法：将功能单体在溶液中排列在印迹分子周围，交联干燥之后将其研磨、破碎、筛分得到一定粒径的分子印迹介质，最后洗脱除去模板分子。此法的特点是简便、直接。

➢扩散聚合：将模板分子、功能单体、交联剂溶于有机溶剂中，然后将溶液移入水中，搅拌，乳化；最后加入引发剂交联、聚合，可直接制备粒径较均一的球形分子印迹介质。

➢悬浮聚合：采用全氟化碳液体作为悬浮介质，代替传统的有机溶剂水悬浮介质，从而消

除了非共价印迹中存在的不稳定的预组织体。

➢表面印迹：先将模板分子与功能单体在有机溶剂中反应形成加合物，然后将此加合物与表面活化后的硅胶、聚 TRIM 粒子和玻璃介质反应嫁接，这样获得的分子印迹聚合物解决了传统方法中对模板分子包埋过深或过紧而无法洗脱下来的问题。

Wulff 认为一种理想的分子印迹聚合物应具有以下的性质：①聚合物的结构应具有一定的刚性以保证印迹空穴的空间构型和互补官能团的定位；②聚合物空间结构应具有一定的柔韧性以确保动力学平衡尽快达到；③亲和位点的可接近性，以提高分子识别过程的效率；④机械稳定性，以使分子印迹聚合物可以在高压下应用；⑤热稳定性，以便在高温环境下使用。

5.1.2.3 分子印迹聚合物对模板分子的识别过程

模板分子是否能正确进入聚合物空穴对识别过程非常重要。对于一个有两个结合位点的空穴而言，模板分子进入空穴并与功能基结合有以下两种情况，如图 5-2 所示。①首先通过单位点结合，然后通过模板分子的移动形成正确的两位点结合，这是最理想的情况（过程 b→c→a）。②单位点结合以后，由于空间的关系，通过模板分子的移动无法形成正确的两位点结合。这时模板分子若要形成正确的两位点结合就必须断裂已结合的键（过程 b→d→c→a）。事实上，两位点结合的结合常数大于单位点结合的结合常数，所以说大多数模板分子都能以正确的方式进入空穴并与功能基位点结合。这可能是由于聚合物链之间的空隙和空穴的形状已对模板分子进行了初步的定向和筛选。但是，两位点结合的速度较慢。对于同一个聚合物来说，不同空穴的选择能力是不同的，它们对于聚合物选择性的贡献也是不同的。这是由于聚合物中空穴及功能基与模板分子的匹配程度不同所致。许多实验证明：尽管印迹聚合物对于原模板分子的专一性结合占绝对优势，但聚合物表面存在着相当一部分在聚合过程中没有与模板分子结合的功能基，这些功能基可与其他分子结合（一般称这类结合为非特异性结合），聚合物空穴中的功能基也可以进行这种非特异性结合；另外聚合物链上存在的一些其他基团也可与其他分子结合。这样聚合物以特异性的与模板分子结合的同时还可以非特异性的结合其他分子，从而造成对模板分子的选择性降低，对于色谱分析来说会造成峰的“拖尾”现象；而当用作传感器敏感材料时，则会造成干扰或误检。McNiven 等人通过用碘仿等试剂处理印迹聚合物，在保护特异性结合位点的同时抑制非特异性结合反应，从而获得了较高的选择性。

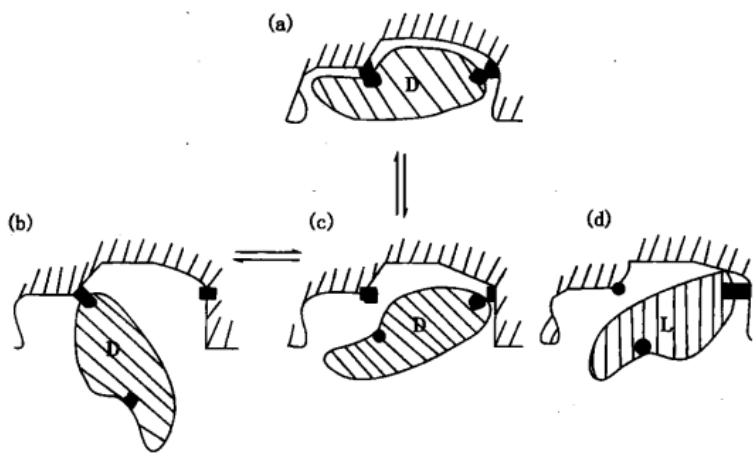
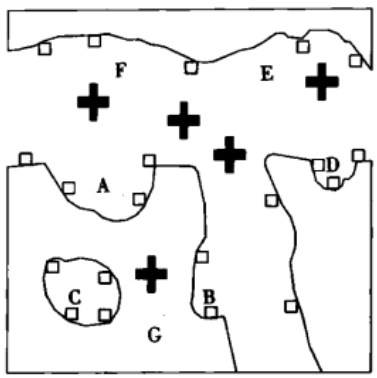


图 5-2 两位点结合示意图

5.1.2.4　分子印迹聚合物中空穴的形式

分子印迹聚合物的制备过程中形成的印迹位点示意图如图 5-3 所示。



Site A　大孔、易接近、传质快
Site B　小孔、扩散受阻、高比表面、高样品负载量
Site C　包埋、难接近、高稳定性
Site D　位点聚集不完整、低选择性（模板过量）
Site E　诱导结合位点、不稳定
Site F　非选择性位点
Site G　残留的模板

图 5-3　分子印迹聚合物中印迹位点示意图

A 中孔和大孔的位点：大于 2 nm 的位点，底物易于到达；B 小孔位点：对于小于 2 nm 的位点，底物扩散比较慢；C 包埋在聚合物内部的位点，底物不能到达；D 聚集的位点：聚合时模板分子用量过大，形成的识别位点相互重叠，完整性不好，此类位点的形成与模板分子间相互结合的程度有关；E 诱导的键合位点；F 非特异性识别位点：分子印迹聚合物经仔细洗脱后，通常仍有 1% 模板分子残余在聚合物中，当聚合物用于痕量物质定量分析前的样品准备时，残余模板分子的渗露将导致错误的结论。

5.1.2.5　分子印迹的热力学和动力学分析

(1)分子印迹技术的热力学

从本质上讲，分子印迹聚合物对分子的识别源于它与模板分子之间的化学基团以及三维空间结构上的相互匹配，即分子印迹聚合物的选择性与模板分子和功能单体之间相互作用的数量和强度以及模板分子的形态和刚性有关。目前分子印迹技术的研究基本上停留在定性的水平，缺乏定量和系统的研究。分子印迹过程机理、分子印迹技术的理论及定量描述还比较少，文献报导不足。

Page 和 Jencks 等人首先进行了分子印迹技术热力学方面的研究工作。Williams 及其同事在 Page 和 Jencks 等人工作的基础上提出了分子印迹聚合物与模板(配体)分子之间的识别受热力学定律的控制，配体(ligand)与受体(receptor)之间形成复合物的自由能改变可由下式计算出来：

$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta G_{t+r} + \Delta G_r + \Delta G_h + \Delta G_{\text{vib}} + \sum \Delta G_p + \Delta G_{\text{conf}} + \Delta G_{\text{vdW}}$$

式中　ΔG_{bind}——形成单体-模板分子复合物时 Gibbs 自由能的改变；

ΔG_{t+r}——分子平动和自由转动时自由能的改变失，例如从移向配基时势能的损失；

ΔG_r——分子内旋受限引起的自由能损失；

ΔG_h——由于疏水性相互作用引起自由能的变化；

ΔG_{vib}——基团震动引起的自由能的改变；

$\sum \Delta G_p$——参加反应的所有基团自由能改变的总和；

ΔG_{conf}——构象变化引起的自由能的变化；

ΔG_{vdW}——由于非范德华力引起的自由能的改变。

由于公式形式过于复杂,不便使用。考虑到有些自由基的改变可以忽略不计,Nocholls 在前人的研究基础上对上式进行了简化:

$$\Delta G_{bind} = \Delta G_{t+r} + \Delta G_r + \Delta G_h + \Delta G_{vib} + \sum \Delta G_p$$

简化是在以下的基础上进行的:

➢单体-模板分子复合物中没有构象的限制;

➢没有范德华力的影响;

➢聚合过程和识别过程在相同的溶剂中进行,识别过程中不伴随有构象的变化;

➢对于交联度很高的分子印迹聚合物,其上基团的蠕动受到一定的限制。

对于有机非溶剂中进行的分子印迹过程,也不存在疏水作用力,所以可以进一步简化公式为

$$\Delta G_{bind} = \Delta G_{t+r} + \Delta G_r + \Delta G_{vib} + \sum \Delta G_p$$

简化后的公式虽然便于应用,但适用范围大大缩小。

Lin 等将分子印记聚合物用于填充毛细管电泳色谱,并计算了手性分离过程的 ΔH 和 ΔS。Sellergren 等的研究发现印迹分子色谱峰的不对称因子与进氧量有很大关系与流速基本无关,由此推断,非线性的等温吸附曲线是该系统谱带占款的主要原因。他们还进一步研究了对映体的分子印迹聚合物上质量传递的热力学和动力学性质。Chen 等探讨了将分子印迹聚合物进行热处理后对其热力学和传质动力学性质的影响。Lin 等将 MIP 用于填充毛细管电色谱,并计算了手性分离过程的焓变和熵变。孟子晖等人还对所合成的分子印迹聚合物的结构进行了系统表征,对手性分离的热力学参数进行了研究,发现分子印迹聚合物的手性分离过程是一个熵控制的过程。

根据两点作用原理由于和一对对映体的手性中心相连接的某一个或多个化学功能基团被手性选择基团形成的复合物性对稳定性大小不同、容量因子不同,从而实现手性分离。对分子印迹手性固定相而言,印迹分子在聚合物中形成的印迹空穴就是手性选择基团。

通过测定不同温度下的容量因子 k',和手性选择因子 α,以 k' 和 $\ln \alpha$ 分别对 $1/T$ 作图,

$$\ln k' = -\Delta G/(RT) = -\Delta H/(RT) + \Delta S/R$$

$$\ln \alpha = -\Delta\Delta G/(RT) = -\Delta\Delta H/(RT) + \Delta\Delta S/R$$

可以得到一条直线,斜率分别为 $-\Delta H/R$ 和 $-\Delta\Delta H/R$,截距分别为 $\Delta S/R$ 和 $\Delta\Delta S/R$,从而可以求得对映体与手性固定相相互作用的自由焓 ΔH 及其差值 $\Delta\Delta H$,熵变 ΔS 及其差值 $\Delta\Delta S$。ΔH 的绝对值较大,说明样品与固定相的总作用力越强;ΔS 的绝对值越大,说明样品与固定相作用时的构象变化越大。$\Delta\Delta H$ 的绝对值越大,说明一对对映体与手性选择基团的作用点越多,作用强度差值越大。$\Delta\Delta S$ 的绝对值越大,说明一对对映体与手性选择性基团作用过程中,两个对映体与手性选择基团之间的匹配性差别越大,二者形成的复合物的有序性增加程度差别越大。因此,通过考察温度对手性分离的影响,可以计算出手性分离过程中相应的热力学参数,从而对手性分离过程获得更深入的了解。

为了提高分子印迹手性固定相的手性拆分能力,应该根据印迹分子手性中心连接的化学功能基团的匹配性,选择合适的功能单体以增强功能单体与印迹分子间的非共价作用力,以获得更好的印记效果,提高分子印迹手性固定相的手性拆分能力。目前,针对一个具体印迹分

子，如何从众多的性质不同（如酸碱性）的功能单体中找到适合于它的印迹的功能单体，人们需要尝试一些办法来确定，根据功能单体与印迹分子间的匹配性，可以为功能单体的选择提供较好的理论基础。

霍建都利用非共价分子印迹法，采用4-乙烯基吡啶为功能单体，以二甲基丙烯酸乙二醇酯为交联剂，在模板分子（S）-酮洛芬的存在下，制备出（S）-酮洛芬的分子印迹聚合物，以此用作HPLC固定相，对其进行了高效液相色谱评价。结果表明外消旋酮洛芬在之别的印迹柱上得到了有效的分离，（S）-酮洛芬的容量因子为9.52，选择性因子为1.52，分离度为0.88。此外，HPLC分析表明之不得的分子印迹聚合物能够分离结构相似的酮洛芬、布洛芬、和萘普生。研究了流动相中乙酸浓度、流速及温度对拆分效果的影响，测定了分离过程中的焓变、熵变和自由能的变化，对分子印迹分离过程做了进一步的解释。

（2）分子印迹技术的动力学

Whitcombe等人对用分子自组装方法之别的，具有两个结合位点的分子印迹聚合物，从化学热力学的角度研究了自组装分子印迹聚合物在制备和应用过程时的化学平衡过程。他们在一定假设的基础上提出了以下：

$$[MIM] = K^2[T][M]^2$$

式中　K——结合常量；

$[MIM]$——印迹聚合物的浓度；

$[T]$——模板分子的浓度；

$[MT]$——模板分子-单体复合物的浓度。

其假设如下：

➢两个功能单体与模板分子反应的能力是相等的；

➢两个功能单体与模板分子结合过程是分别独立的。

这个等式可以用来计算当模板分子与结合位点的结合达到平衡时 *TM* 和 *MTM* 的平衡浓度。

在以上等式的基础上进一步假设：

➢如模板分子在形成两位点结合的作用力非常强（相对于单位点结合），即使 *MTM* 的浓度非常低也能获得良好的选择性；

➢模板分子与聚合物链之间没有强的非特异性反应；

➢结合常数 K 在制备和应用中时是相同的。则

$$N = N_S + N_{NS} = P\{K^2[L][MTM] + L[L]([M_0] - 2[MTM])\}$$

式中　N——单体与模板分子结合的总结合常数；

N_s——单体与模板分子发生特异性结合的结合常数；

N_{NS}——单体与模板分子发生非特异性结合的结合常数；

$[L]$——自由配体的浓度；

P——聚合物浓度因子（与模板分子和聚合物浓度有关）。

同时再假设：

➢形成聚合物的$[M_0]/[T_0]$为2（$[M_0]$、$[T_0]$分别为单体与模板分子的起始浓度）；

➢聚合物前体混合物（为聚合物前提、模板分子、交联剂）与成孔剂（porogen）各占50%；

➢ *MIM*，*MT*，*M*（未与 模板分子结合的单体）在聚合物前体混合物中的分布与在聚合物中

形成链接分布是相同的；

➢所有孔穴中的模板分子在聚合完成后都可以完全除去，而且所有孔穴在遇到模板分子都可以完全重新被占据。

通过上面的假设，可以预测分子以及聚合物的选择性的大小。其中：K 值为可以用主-客体软件计算出来；其他相应的值可以通过色谱、光谱、核磁共振等实验手段直接或间接得出。

据报导，郑宁等为了探索配位分子印迹聚合物的识别机理，提高分子印迹聚合物分离的选择性和亲和性，制备了金属铜离子与2′,2′-联吡啶配合物的分子印迹聚合物，并用平衡吸附法系统研究了分子印迹聚合物对铜(Ⅱ)-2′,2′-联吡啶具有选择性识别作用能力，Schatchard 分析显示了在聚合物中存在两大类不同的结合为位点，求得结合位点的竭力常数和最大结合量，并研究了识别过程的动力学，结果表明金属配位分子印迹聚合物有较高的特异性识别能力和较快的动力学结合过程。

总而言之，在分子印迹技术的热力学和动力学等基础理论等方面的研究还是比较初步的，尚有待进一步研究，逐渐发展和完善。

(3)分子印迹效率

分子印迹聚合物依赖于与模板形状、大小和化学功能基团互补的孔穴(即识别位点)来选择性地识别模板分子及其类似物。通常用高效液相色谱法来评价 MIP 中识别位点和被分析物之间的匹配程度。通过衡量被分析物在其 MIP 颗粒填充的色谱柱上的容量 因子(k)的大小，可以看出 MIP 识别能力的强弱即选择性大小 。印迹指数 $K = k'_{MIP}/k_{BLANK}$ 被定义为一个化合物在其对应的 MIP 上的容量因子与其空白上容量因子的比值。印迹指数的数值越大，选择性就越强，识别效果就越好。然而，这种方法仅是对特定 MIP 进行选择性评价，并不能体现 MIP 制备过程的质量优劣。因此定义表观印迹效率(apparent imprinting efficiency，Ei)的概念如下：

$$E_{is} = B_{max}/Q_{max}$$

式中 Q_{max}——模板分子在 MIP 中的最大理论印迹量；

B_{max}——MIP 对模板分子的最大表观结合量；

Q_{max} 及 B_{max}——单位可以是 μmol/g 或者 μg/g。

E_{is} 的含义非常明确，就是模板分子在 MIP 中印迹成功的比例。E_{is} 的大小可 以评价一个印迹过程效率的高低。而印迹指数 K 则用来表征 MIP 对模板分子选择性的优劣。

(4)印迹效率的影响因素

影响印迹成功和效率的因素主要有：①模板分子与功能单体间的作用；②制备方法及聚合物的形态；③模板分子的有效去除；④制备及识别的微环境。孙宝维等提出了“印迹原型”的概念，认为具有较强印迹原型的分子才能产生较好的印迹效果。为了形成形状均一的空穴，模板分子还应该有一定的刚性，以保证稳定的构形与构象。目前，一些生物大分子如蛋白质等还难以获得好的印迹效果，分子刚性差是原因之一。一般认为模板分子应与功能单体间形成高度稳定性的复合物后才有利于制备高结合常数的 MIP，这就要求模板分子应该有两个或两个以上的极性基团。不同的制备方法对印迹效率的影响较大。尹俊发等利用原位聚合那格列奈分子印迹手性固定相得到了较高的印迹效率。而低温紫外光照聚合法制备的利多卡因 MIP 的选择性和吸附能力要比热聚合法高。这是因为前者在低温下模板分子与功能单体不易分解而稳定，同时该聚合物空穴较均匀，物理性能更稳定，选择性和吸附能力更好。因此如何保持

MIP 的刚性与柔性平衡问题是影响 MIP 应用的一个技术关键。传统方法制备的棒状 MIP 研磨过程有可能破坏部分识别位点的空间排列，同时由于网络交联度很高，模板的去除比较困难，大大降低了印迹效率。将分子印迹于膜表面或制备分子印迹整体膜，则可能大大提高模板分子的去除率，提高印迹效率。MIP 制备及识别中，微环境指印迹分子与聚合物上的结合位点所处的溶液及高聚物微观结构。分子在自组装过程中，模板分子或印迹聚合物可能以弱相互作用与溶剂结合，使功能基与模板分子不能结合而丧失活性，导致测得值偏低。而在分子识别过程中，强极性溶剂能够影响氢键的形成，减弱甚至破坏 MIP 上识别位点和模板分子之间的作用，从而导致选择性系数的降低。

(5)印迹效率的评价方法

印迹效率最终要由一定的方法来评价，主要是 B_{max} 的测定问题。从 MIP 对于印迹分子的吸附等温线可以得到它们之间的结合类型、结合位点分布的信息，常用 Scatchard 作图法来评价 MIP 的结合特性。将吸附等温线用几种不同的模型来拟合，其中最常用的是 langmuir 模型(式 5.1)，该模型假设 MIP 表面只存在一种类型的结合位点并且印迹分子之间没有相互作用。Bi-1angmuir 模型(式 5.2)假设 MIP 表面存在着两种不同类型的结合位点；而 Freundlich 模型则假设 MIP 表面存在着对于印迹分子从完全没有选择性到专一选择性的各种状态的结合位点。

$$B/c = (B_{max} - B)/K_d \tag{5.1}$$

$$B/c = B_{max\,1}/(K_{d1} + c) + B_{max\,2}/(K_{d2} + c) \tag{5.2}$$

式中　B——结合位点数量；

c——底物浓度；

B_{max}——最大表观结合量；

K_d——结合常数。

MIP 对于印迹分子的吸附符合何种模型，由功能单体的种类、印迹分子的种类和合成条件来决定。在分子印迹聚合物结合性质的研究中经常出现含有两种结合位点的情况，这是由于印迹分子中存在多种可能与功能单体作用的官能团。由 Scatchard 图两端的直线的斜率和截距可求得两个结合位点的平衡离解常数和最大结合量。需要指出的是实验测定的 B_{max} 与通过模型方程拟合得到的 B_{max} 是有区别的。Arzu 等以 4-硝基苯酚为模板的实验表明，Langmuir 模型得到的数据要比实验值大，以 MAAP 为功能单体，分别为 238.1 和 189 μmol/g，而以 MAA 为功能单体，分别为 144.9 和 97 μmol/g。对于存在不同结合位点的分子印迹聚合物，采用 Scatchard 分析测定对应的结合参数存在一定的近似性。当底物的浓度较高时，测定低亲和力的结合常数无法扣除高亲和力的位点的贡献而使得结果偏高；同样当底物浓度较低时，测定高亲和力的结合常数时低亲和力的位点仍有贡献，只有当底物浓度极低时低亲和力结合位点的贡献才可忽略。Zhou 等采用 Scatchard 分析(公式 5.2)得到了 5，5-二苯乙内酰脲的高亲和及低亲和位点数分别为 17.2 及 104.0 μmol/g，为了得到更为准确的结果，又用公式 5.3 对数据进行了拟合，结果分别为 9.05 及 94.6 μmol/g。郭洪声等同样用两种方法得到了药物氟哌酸 MIP 的 B_{max} 分别为 151.2 及 125.5 μmol/g。Bastide 等则采用 Langmuir-Freundlic 等温方程对含有多种结合位点的体系进行了拟合。

$$B = B_{max} \times c^n/(K_d + c^n) \tag{5.3}$$

Umpleby 等报导了一种亲和光谱（affinity spectrum）的方法来描述结合位点与相关的结合

常数的连续分布。作为 Scatchard 方法的一种改进，亲和光谱方法略显复杂，并且需要大量的实验数据，但其分析结果比起前者来更加接近实际的情况。在用 Scatchard 分析获得之后，即可根据式(5.1)计算得到印迹过程的效率 E_{i_i}，其中 Q_{max} 可以通过 MIP 中模板分子的量与功能单体及交联剂的总质量之比计算而得。但必须注意 B_{max} 不代表 MIP 中结合位点的数量。当结合位点未完全离解，或 MIP 孔径太小，模板分子不易扩散时，表观结合量小于 Q_{max}；而当结合位点离解比较完全，加上模板分子在 MIP 中存在非特异吸附等其他相互作用时，可能会出现 B_{max} 大于 Q_{max} 的现象，导致 E_{i_i} 大于 1。实际的印迹结合量应为 B_{max} 除去同条件下对照的空白聚合物的平衡结合量 B_{max} 之后的结合量。因此实际的有效印迹效率 Ei 应为：

$$E_i = (B_{max} - B_{blank})/Q_{max}$$

(6)分子模拟技术在分子印迹技术中的应用

随着计算机技术和量子化学理论的发展，分子模拟的方法已被应用于解释分子印迹聚合物的分子识别的机理、选择功能单体及确定模板分子与功能单体的比例和优化分子印迹的体系等。

1)解释聚合物识别机理

Wulff 利用 MoICAD1.0 分别计算以 α-D-甘露吡喃糖苯苷为模板，4-乙烯基苯硼酸为功能单体的共价型分子印迹聚合物和以 L-苯丙氨基酰替苯胺为模板，α-甲基苯烯酸为功能单体的非共价型分子印迹聚合物的模板-功能单体复合物的静电势能面，并且认为静电势能面可以很好地并且直观地描述分子印迹聚合物中对模板分子具有特异性识别作用的孔穴，并且孔穴的大小与模板分子的大小在同一个数量级。在孔穴的周围，是高分子聚合物的链，也就是说孔穴的表面是不光滑的，其形状与模板分子有一定的相关性，孔穴中的功能单体受模板分子的诱导被定向地固定。

2)预测功能单体与模板分子之间相互作用力

Takeuehi 等用 MonteCarlo 构象搜索的方法，找到了在以生物素甲酯为模板的预组装溶液中可能存在的模板-功能单体复合物的构象，从构象图中可以清楚地看到模板-功能单体之间氢键相互作用的情况。李萍等用软件 Hyperchem 模拟了以右旋邻氯扁桃酸为模板，以丙烯酰胺为功能单体的分子印迹预聚合物。2005 年 Dumitru 等用 state-of-the-art 工具筛选功能单体制备茶碱及其衍生物的分子印迹聚合物。他们用分子动力学的方法从 25 种单体中选出丙烯酸和亚甲基丁二酸作为功能单体制备茶碱分子印迹聚合物，并且还分析了他们之间可能通过氢键作用的位点。后来，他们用模拟的方法还发现静电力在分子印迹聚合物聚合过程中扮演着重要的角色。

3)拟用于功能单体的选择和功能单体与模板分子比例的确定

Piletsky 等用分子模拟研究分子印迹的重点就是功能单体的选择和功能单体-模板比例的确定。其核心思想是功能单体与模板之间具有较强的相互作用，而且功能单体-模板处于合适的计量比时，合成的 MIP 具有最高的识别性能。模板分子与功能单体的相互作用能可以用下式进行计算：

$$\Delta E = E(\ -\) - E - \sum E$$

在上述思想的指导下，他们先利用 Hyperchem 于 1999 年研究了阿特拉津和甲基丙烯酸的复合物，发现模板和功能单体之间可以形成 2 个离子键、2～3 个氢键，说明模板和功能单体之间具有较强的相互作用，所以选择 MAA 作为功能单体是合适的。随后 Piletsky 等使用 SYBYL

软件在SGI工作站上建立了模板(麻黄素)和20个通常使用的功能单体的构象,这些功能单体就组成了虚拟的功能单体库,然后通过MAXIMIN关键字利用分子力场的方法优化模板和功能单体的构象,并且用Gasteiger-Huckel方法计算电荷,再用Leapforg算法依次将功能单体与模板分子在各种可能的部位对接,每做一步,就计算一次相互作用能,最后找出与模板分子具有最大相互作用能的功能单体作为合成时的功能单体。他们用色谱考察发现模板分子在不同功能单体分子印迹上的印迹指数与对应的模板-功能单体的相互作用能有良好的一致性。

4)模拟的研究对印迹体系的优化

武利庆用分子模拟系统全面地研究了几种MIP体系,建立了MIP亲和性和选择性预测的理论模型。在此基础上,他将所建立的分子模拟方法应用到功能单体种类的筛选、功能单体比例的优化以及致孔剂的筛选上。研究结果表明:对给定的模板分子,选择与其作用能大的功能单体有利于获得高亲和性和选择性的MIP;理论计算中增加溶剂影响选项可以获得与实验结果更接近的结果;功能单体与模板的比例直接影响所制备的MIP对模板的色谱容量因子及印迹指数,并对模板类似物的选择性因子产生影响。

5.1.3　分子印迹技术在药物分离中的应用

5.1.3.1　分子印迹技术在中药成分分离中的应用

中药大多以动植物的某个部位整体入药,其所含的成分非常复杂,包括有效成分、无效成分,还有毒性成分。为了提高中药的疗效,减低毒副作用,提高中药制剂的内在质量,选用合理的提取分离技术是非常重要的。中药有效成分的分离与纯化是中药开发的关键。将MIT应用于中药成分的分离纯化就是以待分离的化合物为印迹分子(也称模板、底物),制备对该类分子有选择性识别功能的MIPs,然后以这种MIPs作为吸附材料用于中药成分的分离纯化。其最大的特点是分子识别性强,选择性高,成本低,而且制得的MIPs有高度的交联性,不易变形,有良好的机械性能和较长的使用寿命。这无疑是一种高效的中药有效成分分离技术。

1)用于有机酸类化合物的分离纯化

Karasova G.等用原儿茶酸作印迹分子合成MIPs用于蜜蜂花属植物天门冬中活性成分的分离提取。结果分离得到原儿茶酸、对羟基苯甲酸(即对羟基安息香酸)、香草酸、丁香酸等有机酸类化合物,回收率可达到56.3%~82.1%。朱秀芳等以氧化阿魏酸为假模板分子通过自组装技术在乙腈中制备了对阿魏酸具有良好识别能力的MIPs。研究表明,该聚合物对阿魏酸的识别能力甚至高于氧化阿魏酸;对川芎水提液中阿魏酸进行提取分离,获得较好结果,显示该聚合物具有直接作为阿魏酸分离提取材料的潜能。

2)用于生物碱类物质的分离纯化

Dong等用麻黄素作模板、甲基丙烯酸作功能单体制备MIPs用于麻黄中麻黄素的分离纯化。Lai等以苦参碱为模板制作了分子印迹微球,从槐属植物苦参中提取分离苦参碱。结果分子印迹微球对苦参碱的回收率可达到71.4%,并提示其可用于大规模分离提取中药有效成分。黄淑芳等以茶碱为模板分子,采用顺序聚合法合成了MIPs。结果表明制备的MIPs对印迹分子茶碱具有较好吸附作用,且能保持第一网的树脂粒径。热力学研究表明MIPs主要通过氢键作用实现对茶碱的分子识别。

3)用于黄酮类化合物的分离

Xie等用槲皮素为模板合成MIPs,用于银杏叶中槲皮素及其结构类似物的分离。结果发

现 MIPs 对槲皮素具有较好的亲和性，其特异性结合率为 12 μg/g，能够用于银杏叶提取液中槲皮素、山奈酚等一类成分的分离。周力等将 MIT 用于中药沙棘中活性成分的提取。他们以槲皮素作为印迹分子，从沙棘粗提物中分离提取得到槲皮素和异鼠李素两种黄酮类物质。谢氏等用非共价键法，以丙烯酰胺作功能单体、以强极性化合物槲皮素为模板，将槲皮素 MIP 用于银杏叶提取物水解液的分离，得槲皮素的回收率为 89%，并用固相萃取从服用银杏叶提取物水解液的大鼠血浆中测定槲皮素含量，同样得到了较好的效果。程绍玲等以葛根素为模板分子制备了葛根素 MIPs。静态吸附实验表明 MIPs 可通过氢键和空间匹配实现对葛根素的选择性吸附；Scatchard 分析表明 MIPs 具有两类不同的结合位点；将其用于葛根提取物的分离，可有效地从葛根提取物中分离出葛根素、大豆苷元和大豆苷，并且所得产品中葛根素纯度为 78%，收率为 83%，远要高于普通大孔吸附树脂对葛根提取液的分离结果。颜氏等通过制备的槲皮素 MIP，将其作为吸附剂填充成固相萃取柱，结合毛细管电泳仪，对比槲皮素及其结构相似物芦丁的混合物电泳图。结果表明，芦丁分子由于羟基与葡萄糖和鼠李糖相连，空间体积比槲皮素大，较难进入由模板分子槲皮素形成的分子印迹孔穴，而槲皮素是通过特异性识别作用吸附在印迹孔穴内。程氏等以葛根素为模板分子、丙烯酰胺为单体、二甲基丙烯酸乙二醇酯（EDMA）为交联剂，制备葛根素 MIP 用于分离葛根提取液中的葛根素，并用静态吸附实验研究了葛根素 MIP 的吸附行为。结果表明，该 MIP 对模板分子葛根素印迹效果较强，得葛根素回收率为 83%，远大于用大孔吸附树脂的提取效果。天津大学张裕卿等人以水溶性黄酮类物质卢丁为模板剂，氯丙基三乙氧基硅烷为功能单体，正硅酸乙酯为交联剂（其中水硅比为 2），通过协同水解、溶胶-凝胶、老化、模板剂的洗脱等过程制备出在水相中对卢丁具有高效选择性的内置型硅质吸附剂材料，实验结果表明在大豆异黄酮和卢丁的混合液中，该吸附剂对卢丁显示出较高的选择性吸附能力，静态吸附选择性系数达到 4.143，为解决水相中的分子识别的困难提供了一个崭新的途径。然后，张裕卿等人又以木犀草素为模板分子，氨丙基三乙氧基硅烷为功能单体，正硅酸乙酯为交联剂，通过水解、交连和凝胶后制备出具有识别功能的高选择性印迹 SiO_2 材料，在干扰物质存在的情况下该材料对木犀草素的吸附量达 32.987 mg/g，这些技术可用于天然产物中黄酮类药物成分的分离和纯化。

4）多元酚的分离

茶多酚中的儿茶素类成分结构相似，尤其是表没食子儿茶素没食子酸酯（EGCG）和其对映体没食子儿茶素没食子酸酯（GCG）间采用常规的方法难以分离，而 EGCG 具有显著的抗氧化和抗癌功能，可以用于制备药物。雷启福等以 EGCG 为模板，甲基丙烯酸为功能单体，乙二醇二甲基丙烯酸酯为交联剂制备了 MIPs，从茶多酚中分离富集 EGCG 获得了满意效果。白藜芦醇具有明显的抗菌、抗炎、抗血栓、抗高血脂等作用，对心血管病有明显效果。向海艳等以白藜芦醇为模板，丙烯酞胺为功能单体，偶氮二异丁腈为引发剂制备了 MIPs，并对虎杖提取液进行了分离，仅经过两步洗脱（甲醇淋洗后，5% 醋酸甲醇溶液洗脱），就得到了白蔡芦醇及少量白藜芦醇苷，且两者达到了良好的分离效果。

5）甾体化合物的分离

甾体类化合物结构相似，采用常规方法很难对某一组分进行分离纯化和定量测定。而甾体分子大多含有羟基取代基，可以利用其和功能单体形成氢键或酯键，制备出相应 MIPs，使之得到高效分离。目前，应用分子印迹技术选择性分离、分析甾体分子已成为人们关注的热点之一，但多数涉及的是人体内的一些活性物质，如胆固醇、皮质醇等，用于植物中甾体成分的分

离纯化还比较少。

油菜素甾酮被认为是一种可以刺激植物生长的活性物质，但常规提取过程非常繁锁。Kugimiya 等利用 *P*-乙烯基苯硼酸和油菜素甾酮中的两组顺式羟基发生酯化作用，制备了共价 MIP。由于该法所得的 MIP 对模板具有严谨、精确的吸附功能，能够防止同样具有顺式羟基的雌激素三醇等成分的干扰。

5.1.3.2　对混合物中有效成分的富集及分离

由于 MIP 具有从复杂样品中选择性地吸附模板分子或与其结构相近的某一族化合物的能力，因此，它非常适合用作固相萃取剂来分离富集混合物的复杂样品中的痕量被分析物质，以提高分析的精密度和准确性。朱氏等以长春碱为模板分子，用本体聚合的方法制备长春碱 MIP，通过对抽提溶剂的选择从而解决了“模板渗漏”的问题，并成功用于分离、富集长春花提取物中的长春碱。Suedee 等以奎宁为模版，合成印迹聚合物并将其应用于薄层色谱中，对奎宁分子对映体及结构类似物有良好的识别能力。卢氏等利用奎宁在稀硫酸溶液中具有荧光的特点，采用荧光法研究了奎宁 MIP 的吸附特性和识别性能，结果其离解常数达 1.08×10^{-3} mol/L，表观最大吸附量为 131.8 μmol/g，进一步证明了 Suedee 的结论，为天然产药中奎宁物质的选择性富集及分析提供了一条新的途径。陈氏等以咖啡因为模板，采用水溶液悬浮聚合法制备了用于色谱分离（作 HPLC 的固定相）的微米级 MIP 微球，通过改变 HPLC 的流动相缓冲溶液的 pH 值研究了咖啡因在 MIPs 柱上的容量因子（k）、分离因子（α）和印迹因子（β），说明 MIPs 在水溶液中对茶叶中的咖啡因进行了分离富集。以上研究结果表明，MIP 可作为固相萃取的填充剂或固相微萃取的涂层材料来分离富集中药中的有效成分，以达到分离净化和富集的目的。

5.1.3.3　对手性异构体及结构类似物的分离

MIP 由模板分子与可聚合的功能单体通过离子作用、氢键作用、疏水作用等超分子作用形成主-客体配合物，在除去模板分子后，得到记录模板分子构型的空穴的刚性聚合物，且其功能基团在空穴中的排列能与模板分子互补，因而对模板分子表现出特异的选择性和吸附能力，对采用常规方法难以分离的手性异构体可进行较好的检测和分离。董氏等以(-)-ephedrine 为模板分子，采用本体法合成了(-)-ephedrine 分子印迹聚合物，将其用于分子印迹固相萃取，成功地测定了中药麻黄中的(-)-ephedrine，结合 HPLC 进行分析，表明该聚合物 对(-)-ephedrine 有良好的选择性和亲和力，有较高的回收率和精密度。黄氏等[12]采用原位聚合法直接在毛细管柱中合成辛可宁印迹聚合物，用压力辅助毛细管电色谱模式拆分非对映异构体辛可宁和辛可尼丁，结果柱效远高于其在 HPLC 分离中的柱效。中药金鸡勒中辛可宁的量可直接进行测定。Beach 等以(-)-伪麻黄碱和(-)-降麻黄碱为模板，制得 MIPs 作为薄层色谱的手性固定相，不仅实现了对相应模板分子的识别，而且还能分离出结构类似的手性化合物麻黄碱和副肾碱。由此看出以活性成分为模板分子合成相应的 MIP，可直接从中药中分离与模板分子结构类似、生理活性相似的成分，避免了传统分离的低效性。

5.1.3.4　对复杂样品的预处理和目标分子的测定

由于 MIP 具有的特异性吸附作用和良好的机械强度，常常作为固相萃取的选择性吸附剂用于样品预处理，以分离、富集复杂样品中的痕量物质。日本学者 Nakamura 以阿托品为模板分子采用多步溶胀法制备了粒径均匀的 MIP，并用作预柱与阴离子交换分析柱联用，成功测定了中药制剂中的阿托品和东莨菪碱，方法准确，精密度好。董襄朝等以麻黄碱为模板分子制备

的麻黄碱 MIP，填充于固相萃取柱中，结合 HPLC，对中药麻黄中的麻黄碱进行了测定，方法可靠，回收率及精密度令人满意。邹汉法等以 *L*-四氢巴马丁为模板分子采用原位聚合的方法制备的 MIP 预柱，同样与 HPLC 联用，*D*-和 *L*-四氢巴马丁手性对映体得到了基线分离；中药延胡索中 *L*-四氢巴马丁的量可直接进行测定。傅强等用制备的青藤碱 MIP，成功地分离了中药青风藤中的青藤碱，同时基于 MIP 的特异的分子识别性能，建立了测定血样中青藤碱的可靠方法。Chen 等采用悬浮聚合法制备的苦参碱 MIP 微球，用于萃取中药苦参中的苦参碱及其结构类似物氧化苦参碱，并用作固相萃取的吸附剂和色谱固定相对苦参中苦参碱的量进行了测定。徐筱杰等将大鼠灌胃给予银杏提取物的水解液后收集的血浆样品，直接经栅皮素 MIP 预处理后，其中的功能成分得到很好的分离纯化。由此看出，以 MIP 为固相萃取吸附剂对复杂样品进行处理，能克服普通吸附剂吸附率、回收率低的不足，能够提高目标分子检测的特异性和灵敏度。目前阻碍中药走向世界的主要原因之一就是中药材重金属和农药残留问题，MIT 检测废水和土壤中的重金属和农药残留的报道较多，由于 MIT 可同时实现目标分子的分离与检测，选择性高，无论是作为色谱吸附剂，还是作为传感器，都预示着在中药材的重金属和农药残留的检测方面具有良好的应用前景。

5.1.3.5 在膜分离方面的应用

Yoshikawa 等人报导了一种制备分子印迹膜的方法-在制膜过程中将待分离物质的“分子记忆”引入膜内。印迹分子不仅起到了引入辨识位的作用，而且还起到了形成渗透通道的作用，也就是说，印迹分子也是成孔剂。最近，Lehmann 等又开发出一种新型的分子印迹复合膜。他们首先采用乳液聚合法制备出粒径为 50 ~ 300 nm 的印迹聚合物纳米颗粒，然后采用压滤法将印迹聚合物纳米颗粒压在聚酰胺多孔膜（孔径 0.1 μm）支撑层上而形成一层粒子层，最后在此粒子层上覆盖一层聚酰胺多孔膜，整个复合膜类似“三明治”结构。这种分子印迹复合膜把印迹聚合物纳米颗粒的高比表面积及选择性与膜的支撑作用结合起来，是一种新颖而有效的方法，但其通量还有待提高。

5.1.3.6 其他应用

MIT 在中药新药开发中的研究主要用于寻找已知药物的代替品。高活性的抑制剂因其自身的高毒副作用，或在体内不能被很好地吸收而无法最终成药。以一种高效高毒性的分子作为模板分子制备 MIP，直接从天然组合化学库中筛选出其他有效且低毒的化合物作为代替品；或利用那些高效无毒但是由于制备困难而非常昂贵的药物分子作为模板，寻找其他成本低廉且容易得到的代替品。目前该研究还处于探索阶段，利用 MIP 对模板分子及其结构类似物的高选择性，可使其作为一种新的分离材料应用于中药新药开发的研究。

5.1.4 分子印迹技术存在的问题及展望

随着分子印迹技术研究的不断深入和应用领域的不断扩展，使人们越来越清楚的看到分子印迹技术具有广阔的应用前景和重要的理论意义。例如，模拟酶的研究远不止制备酶本身，更重要的是通过模拟酶的研究，发现酶催化的机理，从而认识生命自身的化学和生物学过程，继而有助于解决诸如寿命的延长，疾病的防治等一系列重大问题。MIT 作为中药活性成分提取的一种新技术，其最大特点是用已知的化合物为印迹分子，合成化合物的印迹聚合物，对中药提取液进行高通量筛选，再结合色谱等进行结构确认。虽然 MIT 已广泛应用于各个领域并取得了显著进展，但作为一种新型的分离技术，其本身在理论和应用等方面还存在许多有待解

决的问题。第一，分子印迹技术的机理研究相对肤浅，还处于定性和半定量的阶段，结合位点的作用机理、聚合物的形态和传质机理不够明确，需进一步从分子水平上弄清楚分子印迹和识别的过程，定量描述其机理，以提高 MIP 制备的预知性和可控性。第二，目前 MIP 的制备和应用大多数只能在有机相中进行，如何利用特殊的分子间作用力在水溶液中或极性溶液中进行分子印迹以便接近或达到天然分子识别系统水平，将分子印迹和识别过程从亲脂性药物拓展到亲水性药物尚待研究，也是目前该技术的最大缺陷。第三，目前功能单体的种类太少，且价格昂贵，不能满足某些分子的识别要求，更不能满足其实际生产的需要，新的功能单体的合成迫在眉睫。第四，现在所用的模板分子多为酸性或碱性的小分子苷元，如何将分子印迹研究领域从目前的小分子领域拓展到诸如蛋白、核酸、多糖等大分子领域，甚至拓展到超分子水平的细胞与病毒，对分子印迹技术来说具有里程碑意义。

随着化学、生物学、材料学和分析技术的不断进步，以上困难可通过提高印迹分子回收率，或使用新的交联剂，或提高烙印技术等手段加以克服。

MIT 的发展趋势如下。

➢分子印迹过程和识别过程的机理将从目前的定性和半定量描述向完全定量描述发展，从分子水平上真正弄清楚印迹过程和识别过程。

➢合成更多更有用的功能单体和交联剂，已大大拓展 MIT 的应用范围。

➢分子印迹和识别过程将从有机相转向水相，以便接近或达到天然分子识别系统的水平。

➢手性分离和固相萃取氨基酸、手性药物将步入商业化阶段。印迹技术将从氨基酸、药物的小分子、超分子体系过度到核苷酸多肽、蛋白质等生物大分子，甚至生物活体细胞。

➢ MIP 的类型从有机高分子向无机高分子拓展。

➢视具体应用情况不同，印迹分子可以用单一印迹分子，也可以用复合印迹分子。另外，印迹分子的高效去除方法也越来越受重视，以满足医药工业应用的相对苛刻要求。

➢ MIP 因具有特殊的预定性，故将 MIP 用于催化合成将是一个备受关注的领域。

➢由于 MIP 仿生传感器既具有抗各种恶略环境的能力，又具有与生物酶类似的高选择性，利用这两个性质可以将 MIP 传感器做成分子探针，可以直接插入生物组织或细胞内进行探测和分析。

➢将组织化学原理一直到 MIP 亲和性和选择性的筛选。这种高产量组合 MIT 大大简化了条件优化工作，显著提高了 MIP 的制备效率，将成为 MIP 制备方法中的重要角色。

随着 MIT 研究的不断深入和应用领域的不断扩展，人们越来越清楚地看到 MIT 广阔的应用前景和深刻的理论意义。MIP 本身的范畴也在不断的扩展，MIP 的制备已不仅限于通过化学合成，也可以直接用生物大分子如蛋白质来制备，可以预见不久的将来还会有其他新型高效的方法涌现出来。

习　题

1. 简述分子印迹技术的原理。
2. 分子印迹聚合物的制备方法有哪些？
3. 分子印迹技术应用的领域有哪些？
4. 目前分子印迹技术存在的主要问题有哪些？

5.2 新型膜材料技术

5.2.1 膜材料

膜分离技术是一项新兴的高效分离技术，已广泛应用于医药、化工、电子、轻工、纺织、石油、食品等工业，被认为是20世纪末到21世纪中期最有发展前途的高技术之一。特别是在药物的分离纯化方面，已取得不少成果。目前，该技术以其高效、节能和绿色等特点，正日益在医药特别是在中药领域受到广泛的关注。但是，由于起步较晚，对膜分离技术的认识不够深入以及膜容易被污染等原因，该技术尚未在医药生产中得到大规模的推广。

膜分离技术在中药研究中的应用始于20世纪80年代末90年代初，其用途主要集中在药液澄清、药液精制和药液浓缩3个方面。药物特别是中草药中的化学成分比较复杂，通常含有生物碱、黄酮、苷类等有效成分，其分子量大多数不超过1 000，同时还含有除了某些有生理活性或疗效的多糖、天花粉蛋白以外的蛋白质、鞣质、树脂、淀粉等无效成分，其分子量均在50 000以上。现代膜分离技术正是利用膜孔径大小特征将物质进行分离提纯，极大可能地去除无效成分并保留有效成分，体现出它的优越性。下面对膜技术在医药中的应用和进展做一些介绍。

5.2.1.1 膜分离技术在天然产物和中药中的应用进展

膜的种类很多，可分为有机高分子膜和无机膜两类。有机高分子膜有纤维素衍生物类、聚酰胺类、聚砜类、聚乙烯类、芳香杂环类、硅橡胶类和含氟有机高分子等七类；无机膜包括陶瓷膜、玻璃膜、金属膜、分子筛炭膜，以及以无机多孔膜为支撑体与有机高分子材料超薄致密层组成的复合膜等。据报道，目前在中药制剂生产中使用最为广泛的是聚砜(PS)类材料，约占32%；纤维素材料中的醋酸纤维素(CA)和三醋酸纤维素(CTA)分别占13%和7%；聚丙烯腈(PAN)占6%；无机膜占22%；其他的膜材料约为20%。

(1)聚砜类

聚砜类膜一般用作超滤和微滤膜材料，也可用作复合膜的支撑材料，在提取黄酮苷、多糖等有效成分及制备复方试剂中都有广泛的应用。王成章等用截留分子量为30 000的聚砜型中空纤维超滤膜分离银杏叶黄酮苷，超滤后的浓缩液黄酮含量达3.29，高于原提取液2.43的黄酮含量；陈彦等依次用截留分子量为500 000和5 000的聚砜膜纯化红参多糖，经超滤后，与只用醇沉工艺的粗多糖比较，多糖纯度由60%左右提高到85%以上，且所得的多糖药液稳定性好，长时间放置不会出现沉淀。其他较常用的还有双酚A型聚砜(PSF)、聚砜酰胺(PSA)、酚酞型聚醚砜(PES-C)。刘洪谦等用截留分子质量60 000-75 000的PSF对生脉饮口服液进行超滤澄清与精制，发现新工艺能减少有效成分的损失并增强口服液的稳定性，其在贮藏期内仍澄清透明、无沉淀产生，优于原工艺制备的产品。袁小红等用截留分子质量为10 000的PSA平板膜超滤制备益气回阳注射液，与活性炭吸附法相比，样品中的非药用性大分子被截留，而乌头类生物总碱的平均含量由1.48 $\mu g \cdot mL^{-1}$提高到11.58 $\mu g \cdot mL^{-1}$。张裕卿等人采用向聚砜(PSF)膜中添加非整比粒子材料制备的复合膜分离山药多糖后发现，该膜具有通量高、耐污染的性能，非常适合分离多糖的溶液。张玉忠等采用PES-C中空纤维膜处理双黄连粉针药液，结果表明经超滤法处理后的药液清澈透明，有效成分基本不变，而不同粒度的微

粒均明显减少，符合国家标准，达到了去除部分杂质的目的。聚砜类材料有双酚 A 型聚砜（PSF），聚醚砜（PES），聚砜酰胺类（PSA），酚酞型聚醚砜（PES-C）和聚醚酮（PEK-C），含二氮杂萘酮结构聚芳醚聚芳醚砜酮（PPESK）。

（2）醋酸纤维素类

醋酸纤维素是由纤维素与醋酸反应制成的。纤维素是资源最为丰富的天然高分子，由于纤维素的分子量较大，分解温度前没有熔点，且不溶于通常的溶剂，无法加工成膜，必须进行化学改性，生成纤维素醚或酮才能溶于溶剂。因而，目前研究最早、应用最多的膜材料就是纤维素衍生物。此类膜材料中包括醋酸纤维素（CA）和三醋酸纤维素（CTA），它们两者的区别在于酯化程度不同，前者含乙酸 51.8，后者含乙酸 61.85。该类物质的亲水性好、成孔性好、材料来源广泛、成本低，但耐酸碱和有机溶剂的能力差。CA 在多糖的研究中效果比较明显，如左勇用 70kD 内压式中空醋酸纤维素膜超滤银耳多糖，其总糖含量和还原糖含量均比常规浓缩法提高了约 22.4；胡奇芬等以超滤法和水醇法考察了复方中药制剂中总多糖的含量，前者所得到的总多糖含量明显高于后者。

（3）聚丙烯腈

聚丙烯腈的化学结构式如图 5-4 所示，侧基含有极性基团—CN，结构和分子内的偶极相互排斥，导致聚合物分子链呈现僵硬、不规则弯曲的主链结构，该类聚合物多为半结晶型聚合物，具有很好的耐水解性能和抗氧化性能。用作膜材料的聚丙烯腈中由于或多或少的含少量其他成分（如丙烯酸甲酯），可以提高溶解性和柔顺性。虽然分子链中含有较强极性的腈基，但也不属于亲水性膜材料。此外，聚丙烯腈超滤膜的耐酸耐碱性能比较差。对聚丙烯腈的超滤膜的研究多通过共混、表面处理或等离子接枝改善其耐酸碱性能。

聚丙烯腈是一种乙烯类聚合物，亲水性不是很强，但耐溶剂性良好，是仅次于聚砜类和醋酸纤维素类的超滤和微滤材料。李淑莉等用截留分子量为 10 000 的聚丙烯腈膜对丹参饮、四妙勇安汤、黄连解毒汤及理中汤 4 种体系进行了研究，结果表明，有效成分的回收率都在 60% 以上，明显高于醇沉法的回收率。

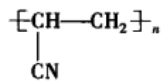


图 5-4　聚丙烯腈分子式

（4）无机膜

无机膜材料很多，如陶瓷、金属、玻璃、硅酸盐、沸石及炭素等，其中以陶瓷膜为最常用材料，炭膜次之，金属膜多用于微滤，但成分较高，玻璃膜尚不具备工业意义。目前陶瓷超滤膜大多用粒子烧结法制备基膜，并用溶胶-凝胶法制备反应层。两层制备所用材料有差别，制备基膜材料可以是高岭土、蒙托土、工业氧化铝等为主要成分混合材料；而以其反应层主要成分来区分，常用陶瓷膜可分为 Al_2O_3，ZrO_2 和 TiO_2 膜，他们有各自不同制备材料。在中药体系的微滤中，多采用氧化铝（Al_2O_3）、氧化锆（ZrO_2）等无机陶瓷膜。有机高分子膜在耐热、耐微生物、耐 pH、耐有机溶剂和使用寿命等方面具有很大的局限性，特别是中药提取液成分极其复杂，使用有机膜常常出现堵塞现象，而无机膜正好弥补了这个缺点。邹节明等用型号为 SKMFOO4Ol 的无机膜超滤设备对中药苦玄参、黄芩、黄柏水提液进行超滤实验，初步证明无机膜能够较好地解决膜堵塞现象。赵宜江等采用 Al_2O_3 陶瓷微滤膜错流过滤澄清中药复方提取液，取得了较好的效果，充分显示了无机膜的优越性。

中药及其复方水提液所含化学成分种类繁多,理化性质复杂,通常对各种分离膜和各种膜分离过程均能产生较强的膜污染。一般来讲,无机膜较有机膜更耐污染,亲水性高分子有机膜较亲脂性高分子有机膜更耐污染。醋酸纤维素(CA)、聚丙烯腈(PAN)等膜材料对溶质吸附少,截留分子量较小,但热稳定性差,机械强度、抗化学药品性、抗细菌侵蚀能力通常不高;聚砜(PS)类等膜材料机械强度高,耐高温、耐溶剂、耐生物降解,但分子链中含有大量疏水性基因或链节,并带有较多静电荷,因而膜透水速度低,抗污染能力较低。普文英等对5种超滤膜分离板蓝根水提液中各组分的超滤作用及抗污染情况进行了研究,结果发现同类聚砜膜材中,随膜孔径减小,对各特征峰组分的截留作用明显增大,且聚砜-50 000膜对板蓝根水提液的抗污染性能最好,聚丙烯腈-50 000膜性能最差。沈敏等用Al_2O_3和ZrO_2两种陶瓷膜澄清生地黄提取液,通过阻力计算分析表明,Al_2O_3膜孔堵塞阻力小于ZrO_2膜,且清洗后水通量的恢复率达99%,明显高ZrO_2膜77%的恢复率,适合生地黄水提液澄清过滤。还有研究表明,糖溶液对聚砜膜污染较小,而蛋白质溶液对其影响较大。

5.2.2 膜材料的研究进展

新型膜材料的研究是膜技术发展的关键问题之一。用于制备膜的材料包括有机高分子类材料和无机类材料,膜的性能与膜材料的性质密切相关。良好的膜材料需要具备良好的选择透过性、化学稳定性、抗生物降解及抗水解性能、耐热性、化学相容性、抗压实性等。

有机高分子材料具有品种繁多、柔韧性好、价格便宜等优点,同时,有机高分子膜的制备工艺简单、膜的形态容易控制、可以制成各种形式的膜组件,因此有机高分子材料是膜制造工业中使用最广泛的膜材料。常见的有机高分子膜材料有聚砜类、纤维素衍生物类、聚酰胺类、聚酰亚胺类、乙烯类聚合物、含氟聚合物等。其中聚砜类聚合物由于具有良好的物化稳定性、耐氧化和耐氯性能,已成为目前最重要、产量最大的合成膜材料之一。

常用的有机高分子膜材料大多是疏水性的,疏水性膜表面能较低、不易被水润湿和透过、易吸附有机物质、耐污染性差,这使得在使用过程中由于溶质吸附和孔堵塞而导致通量下降,降低了膜的使用寿命,增加了操作费用。为提高有机高分子膜的耐污染性、减小水透过膜的阻力、提高膜通量,需要对其进行相应的改性,以提高膜材料的综合性能。

5.2.2.1 膜材料的改性

(1)概述

有机膜具有柔韧性良好、渗透性好、密度低、价格便宜及成膜性好等优点,但是它的耐溶剂、耐腐蚀、耐污染和耐热性都较差,对一些体系不能提供足够的选择性和渗透通量。无机膜强度高、耐腐蚀、耐溶剂和耐高温,但无机材料脆,不易加工,成膜性差,目前价格还比较昂贵。为了集中有机膜和无机膜各自的优点,人们设计了有机-无机杂化膜。这种膜具有良好的物理化学稳定性和分离性能,且成膜性好,已成为高分子和材料科学、膜材料制备等领域的研究热点之一。

有机高分子膜的亲水化改性方法可分为化学法和物理法,其中化学法包括膜的表面处理和膜基体改性等方法;物理法主要是共混法,包括有机-有机共混和有机-无机共混等。在众多的膜材料亲水化改性方法中,将无机氧化物粒子填充到高分子膜材料中进行有机-无机共混改性的方法由于操作简便、制备工艺简单而被广泛采用。有机-无机复合膜兼有有机膜和无机膜的共同优点,因此在膜分离过程中表现出优良的性能。

(2)有机-无机共混改性

有机-无机共混改性是将无机氧化物粒子(如 SiO_2、TiO_2、Al_2O_3、ZrO_2等)掺入到有机多孔聚合物(如聚丙烯腈、聚砜、聚偏氟乙烯等)的网络结构中制备出有机-无机复合膜。由于无机氧化物表面存在一定数量的羟基,具有亲水性,同时无机材料具有刚性、尺寸稳定性、热稳定性,所以无机氧化物填充聚合物膜能使其亲水性、机械强度、韧性及抗压实性等性能得到一定程度的提高。特别是当尺度小到纳米级别时,无机氧化物粒子会表现出很多奇特的性能:表面效应、体积效应、量子尺寸效应及宏观量子隧道效应等。将无机氧化物纳米粒子掺杂到有机膜中,可以制得有机-无机复合膜。这种新型的复合膜兼有有机膜和无机膜的共同优点,具有广阔的应用前景。

按有机相和无机相间的相互作用类型,有机-无机杂化膜可分为两大类:①有机相和无机相间以次价键(范德华力、氢键、离子键作用力等)结合的杂化膜,此类杂化膜材料又可称为微米或纳米级合成物,无机粒子分散在有机主体相中,形成无机粒子均匀分散的有机-无机杂化膜;②有机相和无机相间以化学键(共价键、离子-共价键等)结合的杂化膜,在这类杂化膜中,有机组分与无机组分通过强的化学键作用,可形成分子水平或纳米级的相容性好的杂化膜。在第一类杂化膜中,无机粒子填充型有机-无机杂化膜具有制备方法简单、条件温和、简便易行等突出特点,已成为聚合物膜物理改性的主要方法之一。

近年来,国内外学者对有机-无机复合膜的研究投入了大量的力量。Nunes 等通过溶胶-凝胶法使 SiO_2在 PEI 中达到纳米级分散后提高了 PEI 膜的耐压实能力。Sung 等将自组装的纳米 TiO_2沉积在芳香聚酰胺膜上制得复合薄膜来解决膜污染的问题;由于膜表面的纳米 TiO_2具有光催化作用,受光照射后可以产生反应活性很高的过氧负离子、过氧化氢自由基和氢氧自由基;这些自由基具有很强的氧化分解能力,能破坏有机物中的 C—H、N—H、O—H、C—O 等键,可以有效地降解有机物并杀死细菌,从而可以起到杀菌、除臭、防老化及消毒的作用。比利时科学家 Doyen 等人为了改善电池隔膜的亲水问题而发明了聚砜/氧化铬复合膜,后来将其用于处理奶品制造厂的污水,发现效果很好。Bottino 等向聚偏氟乙烯(PVDF)铸膜液中添加不同量的 ZrO_2粒子来制备 ZrO_2/PVDF 复合膜,并考查了不同制备参数对膜结构、通量和截留率的影响。Genné 等研究了不同添加量的 ZrO_2粒子对聚砜膜的形态、结构和成膜情况的影响,发现 ZrO_2粒子的加入提高了膜的渗透性。姜云鹏等用 Stöber 法制备出纳米 SiO_2粒子,将其均匀分散于 PVA 水溶液中,通过相转化法制得纳米 SiO_2/PVA 复合超滤膜;通过这种方法既保留了 PVA 的亲水性,又保留了 SiO_2纳米陶瓷材料的强度和韧性,弥补了 PVA 膜强度低、不耐压的缺陷。张裕卿等将亲水性 Al_2O_3粒子添加到聚砜(PSF)铸膜液中,采用相转化法制备了 Al_2O_3/PSF 复合膜。通过对该膜的微观结构分析发现,Al_2O_3粒子均匀地分布于整个膜中,包括孔壁表面和膜表面;同时 Al_2O_3和 PSF 之间存在的中间过渡相使它们牢固地结合在一起;在复合膜的表面存在很多 Al_2O_3粒子,这克服了 PSF 膜疏水性强的缺点。他们还采用纳米 SiO_2对 PSF 膜进行改性,制备了耐污染性较强的 SiO_2/PSF 复合膜,并对其进行了性能表征;SEM 图像显示该膜具有不对称双层结构,SiO_2粒子均匀分散在膜内;SiO_2粒子既能增强膜的强度,又能提高膜的耐污染能力,纯水通量测试表明所制 SiO_2/PSF 复合膜的水通量较高,在 0.10 MPa 下可达 250~300 L/(m^2·h);该类膜在处理含油废水时表现出良好的综合性能,处理的出水可以达到油田回注和农田灌溉的要求;在处理城市二级出水和中水时,在 0.1MPa 时水通量达到 180 L/(m^2·h),且出水水质达到城镇杂用水水质标准。

刘兵兵等采用液相共混的方法制备了 ZSM-5 分子筛填充壳聚糖膜，考察了填充膜在碳酸二甲酯-甲醇混合液中的溶涨和吸附行为，结果表明膜优先吸附甲醇，且随着膜中分子筛含量的增加，膜的溶胀度增大，渗透通量大幅度提高，与壳聚糖均质膜相比，ZSM-5 分子筛填充壳聚糖膜对甲醇和碳酸二甲酯混合物具有更好的分离效果。徐国强等采用 CTAB 柱撑蒙脱石通过溶液法制备了有机蒙脱石填充聚二甲基硅氧烷(PDMS)膜，研究了填充量等因素对乙醇-水体系渗透汽化分离的影响，结果表明有机蒙脱石与聚合物形成插层型复合物，膜的机械强度明显改善，同时膜对乙醇-水体系的分离性能明显改善，分离因子随填充量增加可提高至最大值 10。

有机-无机复合膜特别是填充复合膜的研究关键是新型填充材料的研究和开发，如何制备出高性能的填充材料使填充后膜的综合性能得到提高成为该型复合膜研究的关键。

(3)无机氧化物填充材料的研究进展

有机-无机共混膜是将小尺度无机氧化物粒子材料均匀填充到聚合物中而制得的有机-无机复合膜，该膜兼具有有机膜和无机膜的共同优点，如良好的耐污染能力、良好的柔韧性和抗压实性能等。但是制备该类膜的关键是如何制备出性能优良的小尺度填充材料。

该类膜的填充材料起初主要以小尺度 SiO_2，MgO，Al_2O_3 和 ZrO_2 等作为应用。如比利时的科学家 Doyen 等人为了改善电池中的隔膜的亲水问题而发明了有机/无机复合膜，他们是将 ZrO_2 均匀填充到聚砜制备而成复合膜，并且后来在奶品制造厂对污水进行处理时，表现出良好的处理效果。Sung Ho Kim 等通过使自组装技术将纳米 TiO_2 沉积在芳香聚酰胺膜上后制得复合薄膜，从而解决了膜污染的问题。Nunes 等通过溶胶-凝胶法将纳米级 SiO_2 在 PEI 中均匀分散，提高了膜的耐压能力。姜云鹏等采用的也是纳米 SiO_2 材料填充到 PVA 中制备出复合超滤膜。通过这种方法既保留了 PVA 的亲水性，又保留了 SiO_2 纳米陶瓷材料的强度和韧性，弥补了 PVA 湿膜强度低不耐压的缺陷。张裕卿等人分别将亲水的 SiO_2 和 Al_2O_3 微粒添加到 PSF 铸膜液中，采用相转化法制备了 Al_2O_3/PSF 和 SiO_2/PSF 共混膜，弥补了 PSF 膜疏水性强的缺陷；这些粒子的填充既提高了膜的抗压实的能力，又提高了膜的耐污染能力。

虽然这些小尺度无机氧化物粒子填充聚合物膜后能使其综合性能得到提高，但是这些材料的结构都是整化学计量比，其表面酸性不高，表面羟基数量有限，从而限制了填充后复合膜综合性能的进一步的提高。结构稳定，所以再进一步提高其活性和填充后膜的性能将受到极大的限制。研究表明，增加被填充的小尺寸无机氧化物粒子的结构缺陷可以增加其表面的酸性、悬空键的数量和活性，当填充到聚合物后可强化粒子与聚合物表面官能团和分离介质之间的作用，从而可有效提高复合膜的综合性能。因此如何提高氧化物粒子的活性，使得粒子填充改性聚合物膜后的效果更加突出是摆在众多膜科学工作者面前的突出问题。由于非化学计量无机氧化物粒子内部具有缺陷，处于极度的不平衡状态，且表面存在大量的裸露羟基，因此在化学键合过程中表现出很强的活性，尤其是在填充聚合物膜时对膜亲水性能、强度、韧性等性能有大幅度的提高。张裕卿等人通过掺杂三价稀土元素铈 Ce 到 SiO_2 中部分取代 Si 后制备出具有掺杂缺陷结构的纳米非晶态 SiO_2 材料，使其表面酸性和亲水性增强，悬空键增多，将其填充到聚砜后制成复合膜用于含油废水的处理后发现，该复合膜表现出较强的亲水性、耐污染能力和抗压实抗拉性能，并应用于含油废水和中水的处理。为新型复合膜材料的研究打下了坚实的基础。

5.2.3　分子印迹膜

5.2.3.1　分子印迹膜的研究现状

分子印迹膜(molecularly imprinted membrane, MIM)的研究是分子印迹技术领域的新兴课题之一。这主要是因为膜分离技术因具有连续操作、易于放大、能耗低、能量利用率高等优点，在医药、食品、化工和农业等领域得到广泛应用；而分子印迹膜为将特定目标分子从其结构类似物的混合物中分离出来提供了可行且有效的解决途径，分子印迹膜在具有分子识别能力的同时，比一般生物材料更稳定，抗恶劣环境能力更强，在传感器领域和生物活性材料领域具有很大的应用前景，同传统的用于色谱分离固定相的分子印迹聚合物粒子相比，分子印迹膜具有不需要研磨等繁琐的制备过程，扩散阻力小，易于应用等独特的优点。分子印迹膜兼具有分子印迹和膜分离技术的双重特点，已引起人们广泛的兴趣并得到快速的发展。在手性药物的分离，固相萃取，农药检测，仿生传感，中药分离领域有了广泛的应用。

5.2.3.2　常用的分子印迹膜材料

目前常用的分子印迹膜材料主要分为无机膜材料、有机(高分子)膜材料及有机-无机杂化膜材料。

(1)无机分子印迹膜材料

早期的分子印迹材料主要以硅胶等无机物为基材，通过溶胶-凝胶法得到。后随着制备技术的不断完善和发展，分子印迹无机材料也取得了一定的进展。目前分子印迹无机膜材料的研究大部分集中在硅、金属硅烷、钛/锆/铝氧化物等材料上，印迹位点的获得涵盖了无机载体表面及内部。Hashizume 等制备了 4-苯基偶氮安息香酸印迹超薄二氧化钛膜(厚度可仅为 10～20 nm)，具有纳米孔的结构，可以选择性结合模板分子，可作为透过选择性陶瓷膜使用。Yang 等通过溶胶-凝胶法制备了雌激素酮分子印迹硅纳米管膜，表现出较快的结合动力学和特异选择性，硅纳米管膜基体的孔隙率与纳米尺度提高了选择性和结合位点的可及性，该膜用于高效生化分离表现出很好的前景，且这种制备思路易于推广，不受材料限制。Willner 等制备了分子印迹二氧化钛膜，用于传感器敏感材料。他们首先通过在无机固体(Al_2O_3, SiO_2)表面进行修饰，即在载体表面引入钛氧化物和模板分子复合物，经溶胶-凝胶过程生成无机网络后，用溶剂溶解除去模板，这样在硅烷分子的网络内就留下了印迹孔穴，优先吸附模板分子，从而起到特异性选择作用，结果表明制得的分子印迹膜具有较好的选择性和稳定性，且响应时间短。张裕卿等人以葛根素为模板剂，γ-氨丙基三乙氧基硅烷为功能单体制备出功能前驱物，将其与正硅酸乙酯混合进行协同水解反应得到功能硅溶胶，然后把功能硅溶胶涂覆在多孔氧化铝支撑体上，最后再把模板分子洗脱就得到了具有分子识别功能的分离膜。该膜能在水溶液中识别并选择性的透过模板分子，而其他物质甚至其分子结构与模板分子类似也很难透过此分离膜；在使用过程中，表面功能层与支撑体结合良好，分离膜的性能稳定。其制备机理和过程如图 5-5 所示。

张裕卿等人对分子印迹膜的研究不仅实现了高选择性分离膜的制备，而且更主要的是实现了该技术在水相中的选择性分离一些药物成分，这为医药工业特别是天然药物的有效成分的分离提供了崭新的技术支持。

(2)有机高分子分子印迹膜材料

高分子材料的引入使得分子印迹技术发展加快。最近几年来，一些新型的交联剂和功能

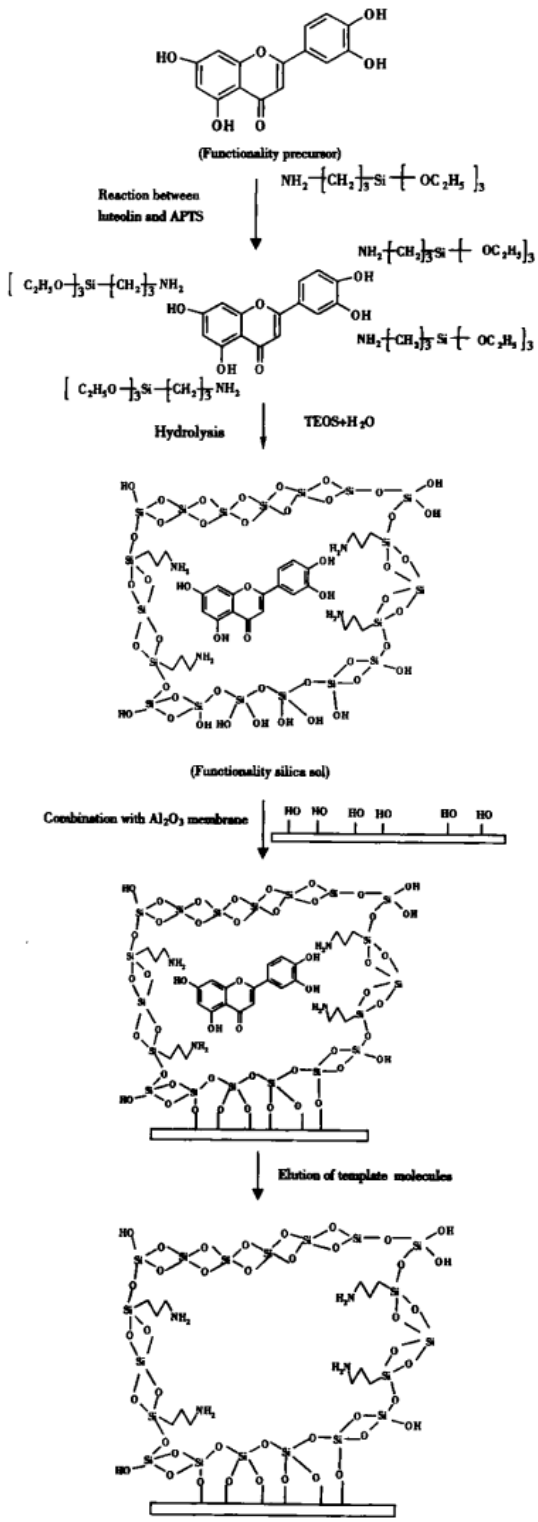


图 5-5 分子印记聚合物膜的制备机理及过程

单体的出现以及制备技术的不断完善和发展大大促进了分子印迹技术的发展。常用的分子印

迹有机膜材料主要包括:①交联烯类聚合物,如自支撑型聚丙烯酰胺类聚合物、聚丙烯酸类聚合物(包括聚丙烯酸、聚丙烯酸酯、丙烯酸-丙烯腈共聚物等),以及以聚丙烯、聚砜、聚醚砜等为基膜进行表面接枝或 PVDF 等为基膜进行表面沉积得到的分子印迹复合膜。这类聚合物一般具有较高的交联度,稳定性好,三维空穴结构不易改变,无规网络结构内部含有具一定空间构型结构的印迹结合位点,可选择性的识别目标分子,是目前研究和应用较多的;②非交联高分子聚合物,如寡肽衍生物、醋酸纤维素、聚砜、聚酰亚胺、尼龙等。这类膜材料在形成分子印迹聚合物膜时直接在聚合物材料中引入识别位点,无需自由基聚合,且膜材料可再生,目前的应用多集中在分离和吸附领域。

(3)有机-无机杂化膜材料

在材料化学领域,有机-无机杂化材料被普遍认为是最有前景和发展迅速的新型材料之一。有机-无机杂化膜在刚性的无机网络中混合柔性的高分子网络,由于组分的协同效应,改善了网络结构,增强了膜的机械性能,提高了热稳定性;通过改善和修饰膜的孔结构和分布,调节亲-疏水平衡,可以提高膜的渗透性和选择性,使得这类膜材料在诸如催化、分离等领域具有良好的应用前景。有机-无机杂化膜材料可分为三大类:一类是指无机组分和有机组分通过弱相互作用(如氢键、范德华力等)结合,这类杂化膜的相容性一般较差;第二类是指无机组分和有机组分通过强相互作用如形成共价键或离子键结合,这类材料一般可以达到具有分子水平的均相结构,相容性较好;第三类是指有机改性陶瓷膜,包括膜表面及孔内的有机改性。近年来,分子印迹有机-无机杂化材料已成为分子印迹膜材料研究的热点。基于溶胶-凝胶法获得的分子印迹有机-无机杂化膜材料具有许多突出的优点,如制备过程条件温和,组成、厚度、孔隙率、表面积等易于控制,与丙烯酸类分子印迹聚合物膜具有相当甚至更优的选择性和扩散能力等。更为显著的是,通过改变前躯体的化学组成以及无机有机组分的比例,可以获得范围很宽的具有不同性质的杂化膜材料,因而已在分离、传感等领域获得迅速的开发与应用。表 5-1 列出了一些有代表性的分子印迹有机无机杂化膜材料的研究情况。

表 5-1　分子印迹有机-无机杂化膜材料举例

印迹分子	有机-无机杂化系统	制备/应用
对硫磷(Parathion)	正硅酸乙酯/苯基三甲氧基硅烷/氨丙基三乙氧基硅烷(TEOS/PTMOS/APTES)	旋转涂覆;石英晶体微天平法(QCM),气相层析仪/火焰光度侦测器(GC/FPD)检测,循环伏安(CV)检测
多巴(Dopa)	正硅酸甲酯/苯基三甲氧基硅烷(TMOS/PTMOS)	旋转涂覆;循环伏安法(CV),方波伏安法(SWV)
心得安(Propranolol)	正硅酸甲酯/苯基三甲氧基硅烷/甲基三甲氧基硅烷(TMOS/PTMOS/MTMOS)	旋转涂覆;手性识别,荧光分析(fluorimetric assay)
2,2,2,-三氟-1-(9-蒽)乙醇(2,2,2,- Trifluoro-1-(9-anthryl) ethanol)	正硅酸乙酯/苯基三甲氧基硅烷/氨丙基三乙氧基硅烷(TEOS/PTMOS/APTES)	旋转涂覆;手性识别,荧光分析(fluorimetric assay)
(-)-氮-十二烷基-氮-甲基麻黄素溴((-)-N-dodecyl-N-methylephedrinium bromide)	正硅酸甲酯/苯基三甲氧基硅烷(TMOS/PTMOS)	旋转涂覆;手性识 荧光分析(fluorimetric assay)

续表

印迹分子	有机-无机杂化系统	制备/应用
1,1-双(4-氯苯基)-2;2,2-三氯乙烷(1,1-bis (4- chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethane)	双(三甲氧基硅乙烷基)苯(bis-(trimethoxysilylethy)benzene,BTEB)	共价与非共价结合法印迹;荧光检测(fluorescence detection)
L-组氨酸(L-histidine)	正硅酸乙酯/苯基三甲氧基硅烷/甲基三甲氧基硅烷(TEOS/PTMOS/MTMOS)	手性识别,石英晶体微天平法(QCM),电化学阻抗测量(electrochemical impedance measurements)与压电微重力测量(piezoelectric microgravimetry)
萘夫西林(nafcillin)	正硅酸甲酯/苯基三甲氧基硅烷/甲基三甲氧基硅烷(TMOS/PTMOS/MTMOS)	室温磷光检测(room temperature phosphorescence detection)

张裕卿等人还以乙烯基三乙氧基硅烷为功能单体,正硅酸乙酯为交联剂,用丙基酰氯改性后的木犀草素为模板分子,通过协同水解、溶胶-凝胶、模板分子的洗脱等过程,制备出木犀草素分子印迹聚合物。然后将分子印迹聚合物大量填充到聚砜材料中,用相转化法制备出精确分离膜。对该精确分离膜进行透过性和选择性实验,结果表明精确分离膜能在水相中选择性的识别并透过模板分子,而其他与模板分子结构相似的物质很难透过此精确分离膜,从而达到对模板分子木犀草素专一分离的目的。分子印迹聚合物的制备过程如图 5-6 所示。

5.2.3.3 分子印迹膜的制备

分子印迹膜是应用分子印迹技术人工合成对模板分子具有专一识别能力的新型分离膜。根据分子印迹膜制备方法的不同,可将分子印迹膜分为三种类型。

(1)分子印迹填充膜

将纳米级的分子印迹聚合物填充在两块过滤板之间,根据其对底物的结合情况评价整体的识别性能由于在块状分子印迹聚合物粉碎、研磨过程中,形态和结构会发生改变,影响到分子印迹聚合物的性能,因此这一类膜很少用;另一种方法就是预先制备出分子印迹聚合物粒子,然后利用填充膜技术将其大量填充到聚合物中,从而制备出具有高选择性的分子印迹膜。

(2)分子印迹复合膜

将分子印迹聚合物镀在多孔支撑膜表面,所得到的复合分子印迹膜既有一定的柔韧性,又不会影响膜对模板分子的识别选择性,可通过优化分子印迹皮层的形态和结构提高和改善膜的功能,由于具有超滤或微滤支撑层,因此可获得大通量和高选择性的分子印迹复合膜。

(3)分子印迹整体膜

该膜是将分子印迹聚合物自身作为支撑体制作的一类分子印迹整体膜,即在模板分子、功能单体、引发剂和制孔剂的存在下制成铸膜液,成膜后再将模板分子洗脱。因此稳定性较好,应用比较方便,这种膜聚合时需加入交联剂,以增强其柔韧性和力学性能。

常用的分子印迹膜的制备方法主要包括原位聚合法、相转化法、表面修饰法、电化学聚合法及溶胶-凝胶法等,这些方法同非印迹膜的制备方法是类似的,不同之处主要是在制膜液中增加了模板分子,在成膜后增加了模板分子的去除步骤。但由于制膜液中印迹分子的加入,使影响膜性能的因素更加复杂,膜内识别位点的存在使膜的分离作用机理也将发生变化。

1)原位聚合法

将一定量的模板分子、功能单体、交联剂和添加剂溶于适当的溶剂中,再将混合液倾倒在

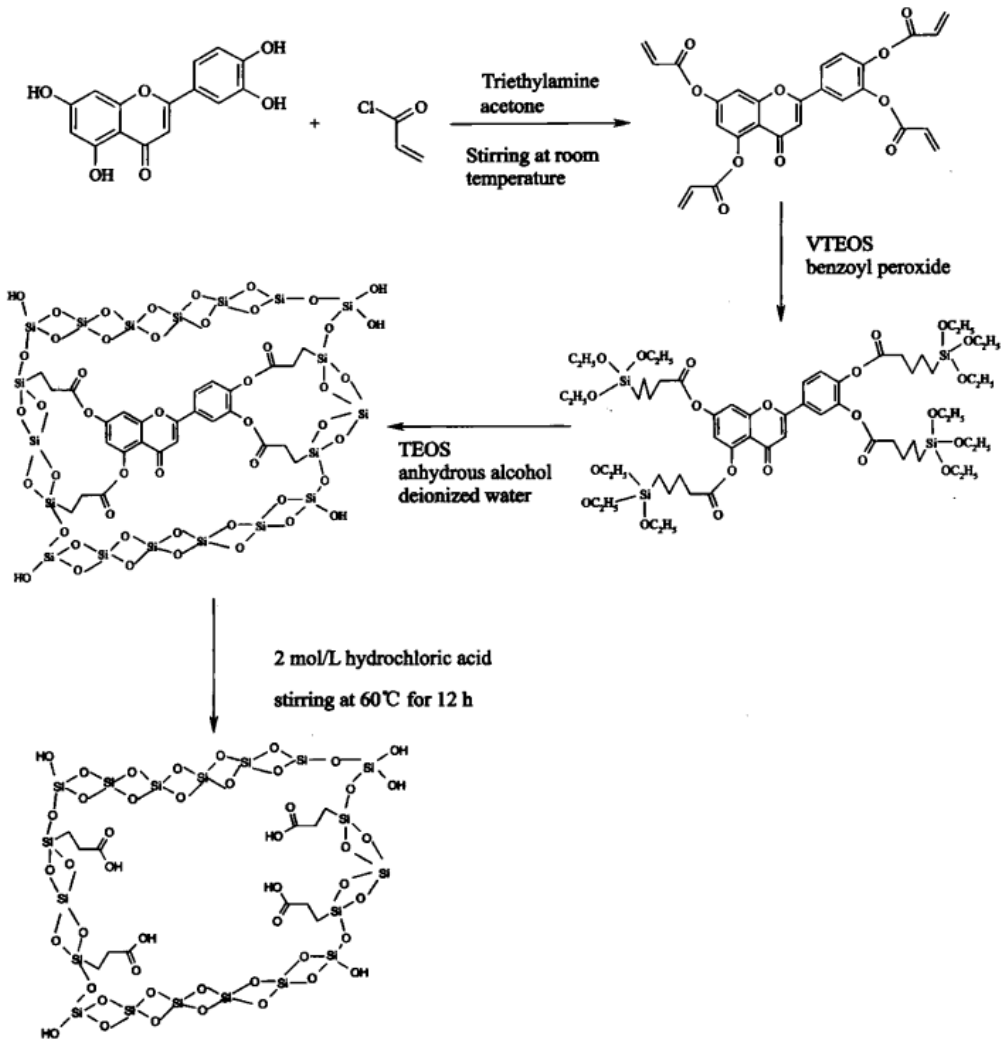


图 5-6　以木犀草素为模板分子的聚合物膜的制备过程

具有一定间距的两块基板之间，然后通过整体交联聚合，采用光引发即得到具有一定厚度的分子印迹膜。Piletsky 等以腺苷为印迹分子、丙烯酸酯为功能单体，采用原位聚合法首次制备了分子印迹膜，实现了对目标分子的选择性识别和分离。这种制备方法过程简单，操作容易，但交联度往往很高，导致形成的膜较脆且孔隙率很低。此外，高交联体系还会导致较大的传质阻力，使传质效果不理想，因而由原位聚合得到的分子印迹膜通量较低，从而限制了其在实际中的应用。为克服这一问题，提高膜的机械稳定性、柔韧性，改善其传质性能。Sergeyeva 等以甲基丙烯酸为单体，三乙二醇二甲基丙烯酸酯为交联剂，采用原位聚合法制备了莠去津印迹的多孔分子印迹膜。为改善分子印迹膜的性能，在制膜液中添加了低聚胺基甲酸酯丙烯酸酯共聚物，并研究了成孔剂对分子印迹膜的孔结构及渗透性能的影响。实验表明，成功实现了莠去津分子的分离。

2）*相转化法*

由于用原位聚合法得到的分子印迹膜通量往往不令人满意，研究者们积极探索新的制备

方法，相转化方法作为一种替代手段便应运而生。与聚合法的分子印迹技术不同，相转化法是直接在聚合物材料中引入识别位点，无需自由基聚合，聚合物膜结构是在印迹分子存在下从其聚合物溶液中形成的。此外，印迹过程不仅形成分子识别位点，还形成渗入通道（非特异“围墙”）。该技术的优点是可供选择的聚合物种类多，且当目标分子发生改变时，只需更换印迹分子即可获得新的分子识别材料，即易于再生。目前通常采用的相转化法包括溶剂蒸发沉淀和浸没沉淀两类。溶剂蒸发沉淀（干相转化）是将一定量的模板分子、成膜材料共溶于适当的溶剂中，将该铸膜液刮涂在适当的支撑体上，如玻璃或其他支撑物，在一定温度下的惰性气氛中使溶剂蒸发，得到的聚合物膜经进一步干燥后，采用适当的溶剂进行洗脱以除去模板分子，即得到分子印迹膜。基于这种相转化方法，Yoshikawa 等制备了一系列的用于手性物质分离的分子印迹膜。浸没沉淀（湿相转化）的主要制备步骤是：首先制备含有一定量的模板分子成膜材料及适当添加剂的高分子铸膜液，将该铸膜液刮涂在适当的支撑体上，将其浸入含有非溶剂的凝固浴中，由于良溶剂与非溶剂的不断置换，经过一段时间聚合物膜就从中沉淀析出，最后采用适当的溶剂对该膜进行洗脱以除去模板分子，进而得到保留有印迹分子特定构型的分子印迹膜。Kobayashi 等以氧芴（DBF）为印迹分子，通过相转化技术制备了 DBF 印迹聚砜膜，这是印迹聚砜作为膜吸附剂的首例报道。Kobayashi 等采用湿相转化技术，在印迹分子茶碱（THO）的存在下，以丙烯腈和丙烯酸的共聚物 P（AN-co-AA）为成膜材料制备了具有分子识别特性的分子印迹膜。通过该技术制备的分子印迹膜为不对称结构，包含一致密表层与一多孔支撑亚层。随铸膜液中印迹分子含量的增大，溶液的粘度度下降，得到的 MIM 的结构随之改变，对溶质的吸附量也相应增加。Ulbricht 等以罗明简（RhB）为印迹分子，通过相转化方法制备了醋酸纤维素（CA）/磺化聚砜（ SPS）共混分子印迹膜，并围绕改善膜的结构、提高膜的渗透性及吸附容量，就溶剂、混合组成与相容性、成孔剂、整体聚合物浓度等展开了最优化研究。优化条件下得到的分子印迹膜具有较高的透过性能（水通量约为 1 500 $L/m^2 \cdot h$）；同空白膜相比，对目标分子结合容量也相对较高。Jiang 等用溶胶-凝胶相转化法以壳聚糖为功能单体，缩水甘油丙氧基三甲氧基硅烷为交联剂，混合搅拌加入模板分子-苯丙氨酸（l-Phe）在一定条件下反应得到铸膜液，室温下流涎于干净玻璃板上，空气干燥成膜制备了有机-无机杂化分子印迹膜，用去离子水反复冲洗除去模板分子。Kobayashi 等采用了相转化技术在极性溶剂中成功制备了分子印迹膜，分别实现了对吲哚衍生物和 α-tocopherol（α-Toc）分子的选择性分离。王学军等首次应用模板分子相似技术，采用表面功能印迹方法制备了能够在水溶液中分离洛伐他汀酸的分子印迹膜，可做为药物纯化和手性拆分的重要方法。张裕卿等采用溶胶-凝胶分子印迹技术和相转化法制备了对木犀草素具有精确识别作用的分子印迹膜，实现了模板分子在水相中的专一性识别和透过。该膜的制备方法具有通用性，将模板分子换为其他天然产物分子，可以实现对该分子的精确分离，这就使得天然产物高效和精确的分离成为可能。

3）表面修饰法

膜表面修饰即在模板分子存在下，对已经通量优化的商业膜（如微滤膜）进行表面修饰，已成为制备具有特异识别性能和高通量的新型膜的一种行之有效的方法。具有如下优点：印迹分子用量减少，传质阻力降低，印迹位点的可及性提高，结合位点容量增大，并可能实现生物大分子在水溶液环境中的印迹，为大规模分子印迹过程及应用提供可能。Han 等以 THO 为印迹分子，油酸和 TFMAA 为功能单体，通过乳液聚合在聚丙烯微孔膜表面形成分子识别位点。该分子印迹膜对 THO 和茶碱（CAF）的分离因子 THO/ CAF 达到 5.17，可用于水溶液环境，且

具有很高的稳定性，在保存6个月后其选择性不变。杨座国等以聚砜(PSF)中空纤维超滤膜为基膜，采用表面热聚合的方法制备了L-DBTA印迹中空纤维复合膜，结果表明，复合层表面与层内具有许多“空穴”，直径在200 nm以下，L-DBTA印迹中空纤维膜对模板分子L-DBTA具有很好的是被作用，对DL-DBTA的分离因子为2.7。

4)电化学聚合法

电化学法对于制备用于传感的分子印迹膜比较适用。常用的成膜方法如压膜法、原位聚合法和旋涂等技术制成的膜，其厚度多在微米以上，且均匀性差，难以重复，极大地影响传感器的灵敏度。采用电化学法制备分子印迹膜为解决其与传感器界面接触的问题提供了简单有效的方法。史瑞雪等也运用电化学方法制备了甲基磷酸二甲酯(DMMP)印迹的分子印迹膜，对聚合条件进行了优化，并用该分子印迹膜结合叉指电极构成的传感器对印迹分子进行了检测，得到了良好的选择性响应性能。

5)溶胶-凝胶法

溶胶-凝胶法是制备无机及有机-无机杂化材料的一种重要方法。溶胶-凝胶过程一般包括两个步骤：一是烷氧基金属有机化合物(如$Si(OC_2H_5)_4$，$Ti(OC_2H_5)_4$等)的水解过程；二是水解后得到的羟基化合物的缩合及缩聚过程。水解中得到R—OH进一步脱水缩聚而形成二氧化硅或二氧化钛等无机网络，生成的水和醇从体系中挥发而造成网络的多孔性。分子印迹溶胶-凝胶法是近年来发展迅速的一种制备分子印迹聚合物的方法，根据其基本制备过程又可分为包埋法、共聚法、表面印迹法、共价键和非共价键相结合法等，其实质是分子印迹技术与溶胶-凝胶技术的结合，即在分子印迹技术中引入溶胶-凝胶过程，将分子识别位点引入到无机或有机-无机杂化网络结构中，以实现对目标分子的选择性识别。溶胶-凝胶法制备分子印迹有机-无机杂化材料近年来发展迅速。这种方法操作简便，反应条件温和，可以使多组分在溶液状态下得到分子级的混合，通过控制溶胶-凝胶过程的条件(包括组分类型和浓度、反应体系pH等)，可以合成具有特定孔径大小、孔隙率分布、表面积及稳定性的分子印迹材料，增强目标材料的特异性分子识别能力和实际应用能力，因而具有良好的发展前景。通过溶胶-凝胶法可制备不同形式的分子印迹材料，如粒子、柱状、膜、纤维等。膜是较为常用的形式，已在分离、传感等领域得到逐步的研究和应用。Collinson等采用包埋法，以TMOS/PTMOS/MTMOS为功能前驱体，水解得到混合溶胶后，将多巴胺加入其中，并将混合物涂在玻璃碳电极的表面，干燥成膜后，通过磷酸盐缓冲液洗涤除去印迹分子。循环伏安分析表明该分子印迹杂化膜对模板分子具有选择性识别能力。Graham等采用共价键与非共价键相结合的方法，以1,1-双(4-氯苯基)-2,2,2-三氯乙烷(DDT)为模板分子，双(三甲氧基硅乙烷基)苯(BTEB)为主要功能组分，首先将3-异氰酸丙基三乙氧基硅烷与4,4′-亚乙基二苯酚(EBP)或4,4′-乙烯二苯胺(EDA)反应，再与BTEB通过溶胶-凝胶过程生成杂化薄膜，然后用$LiAlH_4$还原除去EBP，基体中残留的氨基位点通过形成氢键同DDT发生弱相互作用，实现对DDT的选择性识别与结合。Marx等通过溶胶-凝胶法制备了一系列用于手性识别的分子印迹有机无机杂化膜，表现出较低的非特异吸附与良好的选择性识别能力。

表 5-2 分子印记膜的制备及其分离性能的研究进展

基膜	功能单体	模板分子	$J/(\text{nmol}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^2)$	a
无支撑体 MIP 膜	EDMA/MMA	9-EA	0.2	$\alpha_{AsGe}=3.4$
	PSt/DVB/VB	UO_2^{3+}	2.7	$\alpha_{(CO22_+/Ni2_+)}>100$
复合膜	TRIM/MAA	CBZ-L-Try	117	$\alpha_{LD}=3.4$
	EDMA/MAA	Tho	17	$\alpha_{ThoCal}=2.6$
		Caf	18	$\alpha_{CafTho}=3.0$
PAN-AA	EDMA/MMA	Tho	5.6(2.5 kPa)	$\alpha_{Tho\ Cal}>50$
尼龙	—	L-lutamin	2.9(1 kPa)	$\alpha_{LD}=3.4$
PSF	—	DBF	1.2(1 kPa)	$\alpha_{DBF\ DBO}=3.5$
磺化 PSF/CA 共混	—	若丹明	1 000(0.3 kPa)	—
PAN-DTCT(光接枝共聚物)		BTho	3.3(2 kPa)	—
PP(光接枝共聚物)	EDMA/MMA	敌草净	120(<0.1 kPa)	特殊基团
PVDF(预涂)		敌草净	120(<0.1 kPa)	$\alpha_{lerbumeton\ Atrazin}=15$
PVDF(或预涂)	AMPS/MBAA	敌草净	120(<0.1 kPa)	—
	AMPS/MBAA			
	AMPS/MBAA			

5.2.3.4 分子印迹膜的识别机理及传质机理

(1)分子印迹膜的识别机理

识别点位对印迹分子的识别主导着分子印迹膜内物质的传递。Hattori 等以肌酸苷为模板分子制成了分子印迹复合膜,发现该膜对肌酸苷的传递速率是咖啡因的 1.25 倍,而两者在分子印迹膜内的透过速率相同,说明识别点位对分子印迹膜内的传质影响起主导作用。Joshi 等借助扫描电镜证实了在分子印迹膜上存在大量的"空穴"。这些"空穴"印迹了模板分子的结构、大小和空间位置等信息,只有模板分子才能进入"空穴","空穴"只对模板分子具有识别选择性,这样结合后再经过洗脱,就可以实现模板分子与其他分子的分离。该识别过程可用图 5-7 进行描述。

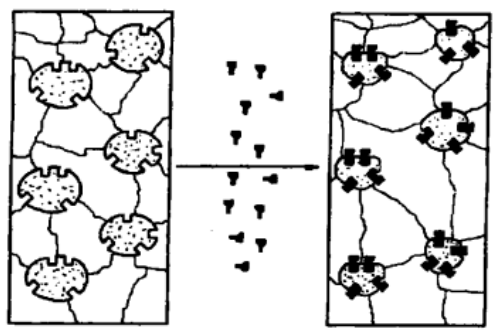


图 5-7 分子印迹膜的识别过程

(2)分子印迹膜的传质机理

根据模板分子在分子印迹膜中传递方式的不同,Ulbricht 把分子印迹膜的传质机理分成两类:一类是溶解-扩散机理,即印迹分子与识别点位相互作用,被牢牢地结合住,而与识别点位没有作用的其他分子则顺利扩散到分子印迹膜的另一侧;另一类是 Piletsky 的"门"模型,就是在浓度梯度的作用下,模板分子和非模板分子都有向同一方向扩散的可能,但是不被识别的非模板分子的扩散受到膜孔结构的阻挡,只有印迹分子和识别点位互相作用,从一个结合点位移到另一个识别点位,最终通过分子印迹膜,这被形象地称之为"门"模型。

1)溶解-扩散机理

溶解-扩散机理该模型传质示意如图 5-8 所示,即印迹分子与识别位点相互作用,被牢牢地结合住,而与识别位点没有作用的其他分子则顺利扩散到分子印迹膜的另一侧。Riet 等采用溶解-扩散机理,对 MIM 进行手性化合物拆分的传质机理进行了研究。研究认为选择性与

扩散、吸附都有关系，它们之间的关系可以用式(5.3)表示

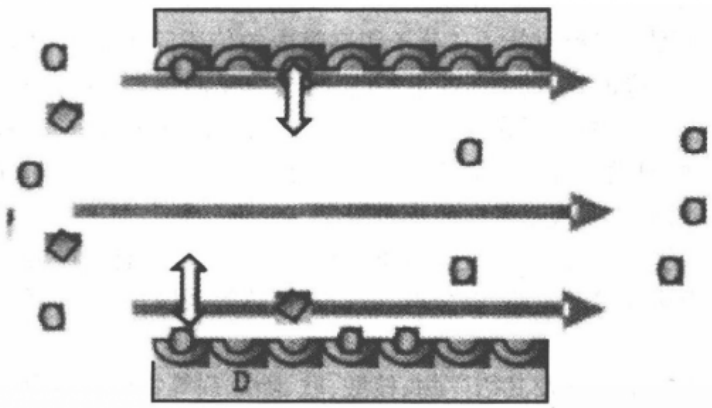


图 5-8　分子印迹传质机理溶解-扩散模型

$$Pe = Se \times De \tag{5.3}$$

式中　Pe——渗透率；

De——扩散系数；

Se——吸附系数；

e——对映体。

吸附系数可用式(5.4)表示

$$Se = c_M / c_B \tag{5.4}$$

式中　c_M——平衡时膜中流体浓度；

c_B——主体流的浓度。

渗透选择性则表示为：

$$\alpha_{D,L}^{P} = \frac{P_D}{P_L} = \frac{S_D D_D}{S_L D_L} = \alpha_{D,L}^{S} \alpha_{D,L}^{D} \tag{5.5}$$

式中　$\alpha_{D,L}^{S}$——扩散选择性；

$\alpha_{D,L}^{D}$——吸附选择性。

2)“门”模型

Sellorgren 等研究表明，在形成分子印迹聚合物的同时形成了许多“空穴”，而且“空穴”之间有通道相连，通道的直径与“空穴”的大小相近，因此通道能起到拦截非模板分子通过的作用。Piletsky 等认为，在复合层内，只有尺寸较小的模板分子可以通过通道，与“空穴”内的作用点位相互作用被识别，而结构不同的其他分子难以通过内部通道，因而不被识别。利用分子印迹复合膜分离层的这一特性，

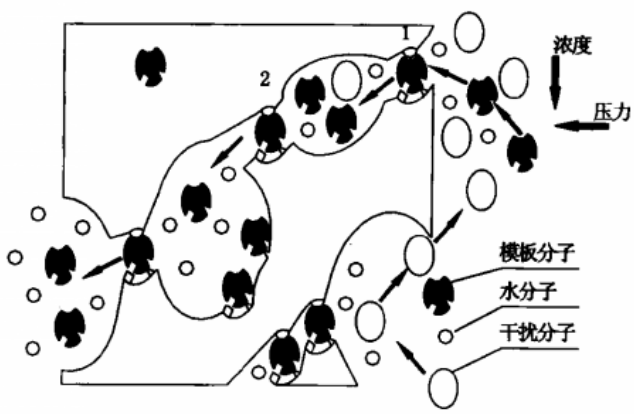


图 5-9　Piletsky 的"门"模型

模板分子可以被源源不断地从膜一侧转移到膜另一侧，而非模板分子则不会通过膜（图 5-9）。杨座国等从 Piletsky 提出的“门”模型出发，提出了针对 Piletsky“门”模型的分子印迹复合中空纤维膜传质的数学模型。将模板分子在分子印迹膜内的传质简化为膜中带反应的扩散，非模板分子的传质视为无反应的扩散，由于扩散行为不同，分子印迹复合膜只对模板分子具有识别选择性。模拟结果表明：模板分子在膜后得到了充分的浓缩，非模板分子通过膜后浓缩的程度较小，分子印迹复合膜对模板分子与非模板分子的分离因子为 2.1，与实验值接近。

5.2.3.5 分子印迹膜的在药物分离中的应用

分子印迹技术提供了一种简单、直接制备具有分子识别能力材料的方法，分子印迹膜为分子印迹技术走向规模化开辟了道路，在分离、分析及传感等领域具有广阔的应用前景。

（1）手性物质的拆分

分子印迹膜已用于氨基酸及其衍生物、核酸、肽、除草剂等物质的分离，特别是在外消旋混合物的手性分离方面得到了较好的应用，被认为是进行大规模手性物质拆分的非常有潜力的方法。Yoshikawa 等自 1994 年以来一直致力于分子印迹膜用于手性物质分离方面的研究。Dzgoev 等对氨基酸衍生物方面的手性拆分也进行了研究。表 5-3 列举了一些代表性的研究结果。Koter 等以聚酰胺膜为基膜，用（1R,2S）-(-)-反式-2-苯基-1-环已醇印迹聚丙烯酸作修饰，并进而将脂酶以共价键形式固定于膜表面，制备出一种新型双功能膜，兼具酶的催化活性和对醇异构体的选择透过性。虽然该膜对上述醇异构体的分离因子仅为 1.97，不适于直接分离，但用于酶促动力学拆分时，相应的酯基转移反应产物的纯度超过 98%，比非印迹酶膜反应产物纯度（88%）高。这种方法为利用酶膜反应器的动力学拆分实现手性物质的分离提供了新的思路。

表 5-3 分子印记膜在手性拆分中的应用实例

印迹分子	功以单体	分离因子 α_{ij}	文献
Boc-L-Trp	EQKL-resin	2	[46]
Boc-L-Trp	DIDE-resin	6	[49]
Boc-L-Trp	EEE-resin	5	[51]
Boc-Trp	DLDE-resin	5.9	[47]
Ac-L-Trp	EFF-resin	6.8	[48]
Boc-D-Trp	E_2K-resin	1.4	[50]
Boc-D-Trp	$(DE)_2K$-resin	2	[50]
Boc-D-Trp	$(IDE)_2K$-resin	3.4	[50]
Boc-D-Trp	$(DIDE)_2K$-resin	4.6	[50]
Z-D-Glu	CA	2.3	[55]
CBZ-L-Tyr	MAA	3.4	[38]

Boc-Trp：叔丁氧羰基-色氨酸；Ac-Trp：乙酸；Z-Glu：苄酯基谷氨酸；CBZ-Tyr：苄氧基羰基酪氨酸；MAA：甲基丙烯酸；EQKL-resin、DIDE-resin 等是指含不同寡肽残基衍生物的树脂，分离因子 $\alpha_{ij}=P_i/P_j$，式中：i 为 $L(D)$；j 为 $(D)(L)$；P 为组发的透过系数，$m^3 \cdot h^{-1}$，定义为 $P=Q\delta/(\Delta CAt)$，其中 Q 为透过侧组分的量，mol；δ 为膜厚，m；ΔC 为原料侧和透过侧该组分的浓度差，mol/L；A 为有效膜面积，m^2。

（2）固相萃取

基于分子印迹技术的固相萃取（SPE）具有选择性高、制备简单、操作简便、既可在有机溶剂中使用又可在水溶液中使用等优点。自从 Sellergren 首次报道了将 MIP 用于 SPE 后，这方

面的研究日益活跃,而取代传统粒子的分子印迹膜用于SPE正引起越来越多的关注。如何减少分子印迹膜对溶质的非特异吸附(尤其在水溶液中)是这一应用需要着重解决的问题。Sergeyeva等通过光接枝共聚技术制备了扑灭通印迹PVDF复合膜,用于固相萃取,亲和性好,有效地减少了非特异吸附,且传质阻力小,为这种分子印迹膜用于SPE的大规模实际应用打下了良好的基础。Kochkodan等通过在PVDF微滤膜表面沉积一层敌草净印迹的分子印迹聚合物薄层制备了分子印迹聚合物复合膜,该分子印迹膜对敌草净具有很高的特异选择性和水通量(4.59 L/(m^2 · h · kPa))。Sergeyeva等以MAA为功能单体,制备了莠去津印迹的分子印迹膜。利用该膜结合电导传感器用于残留莠去津的检测,表现出高度的选择性与敏感性,检测极限达5 nmol/L,连续使用6个月性能保持不变。Delaney等采用接枝共聚技术制备了敌草净印迹的聚丙烯膜,并首次结合化学传感器用于农残检测,收到了较好的效果。目前MIP膜在这方面的应用对象还仅限于一些除草剂如莠去津、扑灭通、敌草净等,应用范围有待进一步拓宽。

(3)仿生传感

生物传感器具有极高的灵敏度和特异性,但制作成本高,用作分子识别元件的生物活性组分稳定性差、易变性失活且种类有限,大规模应用受到局限。合成兼具高选择性和高稳定性的人工分子识别元件具有重要的现实意义。MIP膜具有高选择性、耐高温、耐高压、耐酸碱、耐有机溶剂、不易被生物降解、可重复使用、材料易得、易于保存等优点,还可有效地解决传感器界面接触问题,因而非常适合于作传感器材料,实现仿生传感。1992年,Piletsky等首先将MIP膜用于传感器。此后他们相继制备的L-苯丙胺酸(L-phe)、莠去津和唾液酸等印迹的MIP膜用于传感器敏感材料,均表现出较高的选择性和敏感度,对目标分子的检测范围为1~50 μmol/L。由于这些膜具有高度特异性与稳定性,因而在传感技术中可能成为酶、抗体及自然受体的替代品。Petcu等制备了丙泊酚(propofol)印迹MIP膜用于传感器,对丙泊酚的整个分析响应时间为3 min,响应速度低于降解速度,非特异结合低于检测极限,工作范围为0.1~50μg/mL,适于丙泊酚的在线检测。且该膜易于再生,可重复使用,在血样分析中循环5 000次灵敏度不变。Zayats等分别制备了核酸、单糖印迹分子印迹膜,印迹TiO_2薄膜及丙稀酰胺-丙稀酰胺苯基硼酸共聚物薄膜,连同离子敏感场效应晶体管(ISFET)用于目标分子的检测。最近,又通过将分子印迹膜联同ISFET及金-石英晶体电极实现了对NAD(P)+/NAD(P)H辅酶的分析,这是分析辅酶的一种全新方法。郭洪胜等制备了多巴胺印迹的分子印迹薄膜用于传感检测多巴胺,也取得了较好的效果。郭洪声等以抗菌药物甲氧苄氨嘧啶为模板分子,制备的聚四氟乙烯分子印迹复合膜对甲氧苄氨嘧啶具有高选择性和亲和性。

Piletsky等通过光接枝共聚制备了以敌草净为模板分子的多孔聚丙烯分子印迹聚合物膜,发现该分子印迹聚合物膜对模板分子和其他三嗪类除草剂具有整体亲和力,它的通量为120 L/(m^2 · h)(≤0.11 kPa)这种通过表面印迹聚合在多孔膜上引入专一性键合位点的方法开辟了制备高效亲和膜的通用途径。Kochkodam采用类似方法制备了敌草净(desmetryn)印迹的复合膜,在含多种与敌草净结构类似的除草剂的混合物中,它的通量也达到120 L/(m^2 · h)(≤0.11 kPa),对敌草净的吸附量为10 122 μg/cm^2。何锡文课题组采用紫外光引发原位聚合的方法制备了具有支撑膜的邻香草醛分子印迹聚合物膜和带支撑膜的钴离子配位分子印迹聚合物膜。左言军等采用电化学聚合法首次合成了对有机磷毒剂沙林有快速响应和高灵敏度的分子印迹纳米膜。刘玉坤等用溶液自由基聚合法制备以尿嘧啶为模板分子的丙烯腈-甲基

丙烯酸共聚物分子印迹膜。吴朝阳等研制了电化学聚合制备尼古丁分子印迹聚邻氨基酚敏感膜传感器,并对分子印迹膜的结构和性能进行了探讨与研究。王红英等用相转化沉淀法制备了具有茶碱分子识别功能的丙烯腈-丙烯酸高分子膜。张淑琼等制备了分子印迹 SiO_2 纳米管膜,对目标分子具有高选择性、高亲和性、高容量和快速结合能力。卢春阳等用紫外光引发原位聚合制备了香草醛系列化合物分子印迹聚合物膜,结果显示当竞争物尺寸大于模板分子时,尺寸效应与功能基团和匹配孔穴同时起作用,使模板分子更快地渗透通过分子印迹膜。钟世安等以多孔醋酸纤维膜为支撑体制得的 CA-MICM 膜对萘普生和酮洛芬具有较好的分离效果,其分离选择性因子可达到 5.6。

5.2.3.6 分子印迹膜的发展方向

近年来,分子印迹膜的研究发展很快。分子印迹膜以其高度的专一性和选择性受到人们的广泛关注,在制备及应用方面已取得了一定的进展。

但分子印迹膜作为一个新的开发领域,仍有许多方面需要完善。目前分子印迹膜的研究还处于实验室阶段,距离工业化应用还有很大一段距离。这主要是因为,一方面分子印迹膜与印迹分子之间的作用主要是以氢键结合力为主,而强极性溶剂(尤其是水溶液)会大大削弱模板分子与膜识别位点之间的相互作用,从而使膜的选择性大大降低,甚至消失。但天然的分子识别系统却大多是在水环境中进行的,许多生物分子在有机溶剂中不溶或者失活,因此,如何将分子印迹膜应用于水相中是该技术急需解决的问题之一;另一方面,分子印迹膜成膜和膜内传递规律比较复杂,属于非线性随机过程,无法用欧式几何和线性模型进行准确表征和描述,缺乏系统研究,这是该技术所面临的另一个主要问题。总之,如何实现水相中的分子印迹过程和在分子水平上研究分子印迹膜的成膜机理和膜内传递机制是该技术急需解决的两个关键问题。

习 题

1. 膜材料的分类有哪些?
2. 分子印迹膜的分类有哪些?
3. 膜技术的发展趋势是怎样的?

5.3 超临界流体和气体分离材料技术

超临界流体萃取(supercritical fluid extraction,SFE)技术是一项新型分离、提取技术。早在1879 年,英国的 Hannay 和 Hogarth 就报道了超临界流体(supercritical fluid,SF)具有显著溶解能力的特殊物理现象。20 世纪 50 年代,美国的 Todd 和 Elgin 从理论上提出应用 SFE 进行工业化分离的可能性。1962 年 Zosel 经过大量基础研究掌握了 SF 作为分离介质的普遍规律。此后,SFE 技术的开发研究便蓬勃兴起。20 世纪 70 年代,美国、德国、日本等国开始将 SFE 技术应用于工业化生产,范围涉及到化学、食品、香料、石油、化工、医药工业等诸多领域。美国 EPA 甚至已逐步将 SFE 技术作为标准方法,以替代既往的溶剂萃取方法。我国对 SFE 的研究始于 20 世纪 70 年代末 80 年代初,1990 年开始将该项技术用于药学(中药)领域。与药学关系最密切的 SFE 技术是超临界二氧化碳流体萃取(CO_2-SFE)技术,其进展很快,应用前景广

阔。本节将介绍 CO_2-SFE 技术的基本原理，相较于其他分离方法尤其是化学萃取法的优势，应用进展，以及这项技术在以后发展中面临的问题。

5.3.1　CO_2-SFE 技术的基本原理

CO_2-SFE 技术就是利用物质在临界点附近发生显著变化的特性进行物质的分离和提取，其实质是利用在萃取和分离阶段溶质在流体中溶解度的差异达到提取分离的目的。在萃取阶段中，通过改变温度和压力，使被萃取物中有效组分达到最佳溶解度的超临界状态，有效组分能迅速地转移到 CO_2-SF 中去，CO_2-SF 将所需组分从被萃取物中提取出来；在分离阶段，通过减压或升温等方法，使 CO_2-SF 处于普通的气体状态，气体密度较低，对有效组分的溶解能力也较低，原先被萃取的有效组分处于过饱和状态而从 CO_2 中分离出来。提取分离中使用的 CO_2，可以回收循环使用。

5.3.2　CO_2-SFE 的动力学和热力学

目前，相平衡的模型研究一般是将超临界流体视为压缩气体或膨胀液体来研究。对于膨胀型液体模型，由于参照状态下活度系数的计算至今尚未解决，因此仍以压缩气体模型居多。所得到的模型中以应用立方形状态方程结合一定的混合规则建立的模型以及分子缔合模型为主。除依据实验或文献数据建立了一系列模型外，通过计算机模拟从物质分子结构及分子间相互作用的本质上来研究超临界流体的热力学性质，在超临界流体相平衡的研究中也起了重要的作用。

与超临界流体热力学性质相比对超临界流体动力学的研究相对较少。由于超临界流体兼具液体和气体双重特性，所以目前传质过程研究的一个出发点便是：对一些从普通流体的流体力学得到的传质模型进行修正。

以超临界流体萃取天然产物为例：

➢超临界流体经外扩散和内扩散进入天然产物的微孔表面；

➢被萃取成分与超临界流体发生溶剂化作用而溶解；

➢溶解的被萃取成分经内扩散和外扩散进入超临界流体主体。

由于超临界流体的扩散系数较高，而溶质在超临界流体中的溶解度很低，所以步骤(2)常常为过程的控制步骤。

5.3.3　超临界流体萃取的特点

超临界流体萃取与化学法萃取相比有以下突出的优点：

➢可以在接近室温(35～40℃)及 CO_2 气体笼罩下进行提取，有效地防止了热敏性物质的氧化和逸散。因此，在萃取物中保持着药用植物的全部成分，而且能把高沸点，低挥发度、易热解的物质在其沸点温度以下萃取出来；

➢使用 SFE 是最干净的提取方法，由于全过程不用有机溶剂，因此萃取物绝无残留溶媒，同时也防止了提取过程对人体的毒害和对环境的污染，是100%的纯天然；

➢萃取和分离合二为一当饱含溶解物的 CO_2-SCF 流经分离器时，由于压力下降使得 CO_2 与萃取物迅速成为两相(气液分离)而立即分开，不仅萃取效率高而且能耗较少，节约成本；

➢ CO_2 是一种不活泼的气体，萃取过程不发生化学反应，且属于不燃性气体，无味、无臭、

无毒,故安全性好;

➢ CO_2价格便宜,纯度高,容易取得,且在生产过程中循环使用,从而降低成本;

➢压力和温度都可以成为调节萃取过程的参数。通过改变温度或压力达到萃取目的。压力固定,改变温度可将物质分离;反之温度固定,降低压力使萃取物分离,因此工艺简单易掌握,而且萃取速度快。

5.3.4 CO_2-SFE 的影响因素

(1)压力

当温度恒定时,提高压力可以增大溶剂的溶解能力和超临界流体的密度,从而提高超临界流体的萃取容量。

(2)温度

当萃取压力较高时温度的提高可以增大溶质的蒸汽压,从而有利于提高其挥发度和扩散系数。但其温度提高也会降低超临界流体密度从而减小其萃取容量,温度过高还会使热敏性物质产生降解。

(3)流体密度

流体的溶解能力与其密度有关,密度大,溶解能力大,但密度大时,传质系数小。在恒温时,密度增加,萃取速率增加;在恒压时,密度增加,萃取速率下降。

(4)溶剂比

当萃取压力和温度确定后,溶剂比是一个重要参数。在低溶剂比时,经一定时间萃取后固体中残留量大。用非常高的溶剂比时,萃取后固体中的残留趋于极限。溶剂比的大小必须考虑经济性。

(5)颗粒度

一般情况下,萃取速率随固体物料颗粒尺寸减小而增加。当颗粒过大时,固体相中受传质控制,萃取速率慢,即使提高压力、增加溶剂的溶解能力,也不能有效地提高溶剂中的溶质浓度。另一方面,当颗粒过小时,会形成高密度的床层,使溶剂流动通道阻塞而造成传质速率下降。

5.3.5 CO_2-SFE 技术在提取天然药物和中草药有效成分中的进展

天然药物和中药是我国医学宝库中极其重要的组成部分,传统的服用方法是水煎煮法,其弊端是有效成分损失较多,尤其是水不溶成分;加热煎熬使某些热敏性成分受热破坏,降低疗效;而且,传统的服用方法极不方便。为了增强中药在国际市场上的竞争地位,采取先进的提取分离技术实现中药现代化就成为必然趋势。1998 年 3 月底,来自全国及香港 20 多个单位的 60 多位专家学者聚集厦门,共同探讨了中药现代化问题,超临界流体萃取技术被及时的提了出来。

超临界流体的一个主要优点就在于,它对挥发度很低的物质萃取能力不强,而通过选择适当的温度和压力,可以对挥发度中等偏低的物质进行选择性萃取。利用这一特点,通过对中草药有效成分的分析,就可以找到一条高选择性提取有效成分的途径。并且,由于夹带剂的使用,大大地改善 SCF 的萃取适用范围;超声场、电场等其他强化技术的使用,可以大大加强 SFE 的萃取效率;SFE 与其他过程的联用,可以综合提取与分离、提取与检测等优点,大大提高了分

离效率。利用 SCF-CO_2 的高选择性、低临界温度、无毒和分离后无溶剂残留等优点，CO_2 气体分离材料成为首选的萃取剂，可以广泛适用于天然产物特别是中草药有效成分的分离。

20 世纪 80 年代初期，德国 Stahl 开始将 SFE 用于萃取天然药物有效成分，萃取的有效成分包括生物碱、芳香有机酸、酚类、香豆素类、类脂类化合物及挥发油类。随后日本也开始了比较系统的研究工作。我国利用超临界技术萃取中草药有效成分最早是在 20 世纪 80 年代后期，但是发展很快，经过近二十多年的努力，有关学者已对近百个品种进行了实验室研究，并逐渐与药理研究、临床研究相结合，中试和工业化应用也有不少产品正在进行当中。

5.3.5.1　萜类与挥发油的提取

挥发油又称精油，是一类有挥发性、可随水汽蒸馏而得的油液，芳香而有刺激性辛辣味。它在临床上具有止咳、平喘、发汗、祛风等多方面的医疗作用。挥发油所含的化学成分因来源不同而颇不一致，但由于其沸点较低、分子量不大、极性小、在 CO_2 中有良好的溶解性能，多数可用纯 CO_2 直接萃取得到。又因为萃取过程操作温度低，避免了挥发油中有效成分的破坏或分解因此不仅产品质量佳而且收率也高，是一类最适于用超临界 CO_2 提取的成分。

提取挥发油的原料中通常以根或根茎部位较多。珊瑚姜挥发组分的提取多采用水蒸气蒸馏法（简称 SD 法），出油率较低（一般为 3% ~5%），提取时间长达 8 ~12 h，高温过程对萜烯类热敏性物质产生损坏和破坏。李军华等以 SC-CO_2 萃取珊瑚姜，收率提高为 8% ~12%，提取时间缩短为 1 ~2 h，其萃取物含有较高的含氧衍生物及较低的单萜化合物，完整地保存了珊瑚姜的纯天然香味。木香主要含挥发油，其活性成分主要为去氢木香内酯，用 SC-CO_2 于高压低温下萃取，收率较 SD 法提高 5 倍，去氢木香内酯相对含量亦由 11.5% 提高到 37.0%，提取时间却缩短为 SD 法的五分之一。于恩平等用 SC-CO_2 从东北野生月见草种子中所提取的月见草精油，有显著生理活性的 γ-亚麻酸的含量高于溶剂法，且色泽纯正，透明度高。当归油具有镇静大脑、调经止痛等功效。李菁等以 SC-CO_2 萃取当归尾，收率比 SD 法提高了 4 倍。对所得精油进行 GC-MS 分析后，首次分离鉴定到常规法所得不到的一系列烷烃、有机酸及酯类等 28 个成分。

5.3.5.2　生物碱的提取

生物碱是生物体内一类含氮有机物的总称，有类似碱的性质，多有较复杂的含氮杂环结构和特殊而显著的生理作用，为重要的中草药有效成分。用 SC-CO_2 萃取时，在不加夹带剂的条件下往往难以有效提出，故多采用夹带剂，以改善溶剂的溶解性和选择性。李玲等采用双水平、双因子（22）设计法对中药材马蓝、菘蓝、蓼蓝的有效成分靛玉红（indirubin）的萃取条件进行系统的研究，并用微孔高效液相色谱法作了含量监测。结果证明，SC-CO_2 萃取省时、省力、经济，选择性可调性很强，可应用于中草药质量控制。秋水仙碱（colchicine）可抑制癌细胞的增生。姜继祖等对光菇子中的该成分进行 SC-CO_2 萃取研究。以 76% 乙醇为夹带剂的实验结果表明，其提取率平均提高为传统回流萃取法的 1.25 倍，而萃取时间减少为 0.45 倍，溶剂用量平均减少为 0.363 倍，充分显示了 SFE 的优越性。

另外，生物碱在植物中多数以盐的形式存在，若直接用极性较弱的溶剂提取，往往提取不完全。故在提取前可用氨水等碱性剂碱化，使之全部转化为游离碱。

原永芳等以苯作夹带剂，$Ca(OH)_2$ 作碱性剂，采用 SC-CO_2 萃取技术对延胡索中的延胡索乙素进行提取，整个萃取过程只需 20 min 即可完成。洋金花主要有效成分为东莨菪碱，用 SC-CO_2 萃取技术，在 40 ℃、34.924 Pa 下，以 0.1 mL 氨水作碱性剂，0.2 mL 甲醇作夹带剂等条件

下萃取，并用反向离子对 HPLC 对其定量，所得的样品萃取完全且含较少杂质。马钱子有效成分主要含士的宁，以氨水为碱性剂，丙酮作夹带剂进行 SC-CO_2 萃取，较常规氯仿萃取法效率高，且无污染。

5.3.5.3 苯丙素酚类的提取

苯丙素酚类是天然存在的一类含一个或几个 $C_3 \sim C_6$ 基团的酚类物质，它的存在关系到植物生长的调节作用和防御病害的侵袭作用。这类成分包括黄酮类、香豆素类、木质素类、木脂素类等。它们通常为亲脂性成分，故可用纯 SC-CO_2 直接萃取，但随着引入羟基数越多，极性越大，需增大萃取压力或加入适当的夹带剂以改善 SFE 效果。

银杏叶的研究已成为热点之一。邓启焕等建立了一套超临界流体萃取小试中试装置，以一种特殊的醇类物质为夹带剂，产率高出溶剂萃取法 2 倍；银杏叶有效成分的质量高于溶剂萃取法国际现行公认的质量标准，且无重金属残余。王建平等采用 SC-CO_2 萃取技术提取飞龙掌血根皮的化学成分，探讨了提取条件对该植物含量最高的两种香豆素类化合物 aculeatin 及 toddalolattone 的影响。缪海均等还用同样的萃取方法考察了厚朴药材中的厚朴及和厚朴酚，操作简便，整个过程 20 min 即可完成，而且所得到的萃取液无须过滤，可直接进样分析。此提取具有一定的选择性，提取的杂质较少，是传统的溶剂提取所无法比拟的。

5.3.5.4 醌类及蒽衍生物的提取

天然醌类主要有苯醌、萘醌、菲醌和蒽醌等类型，具有抗菌、抗肿瘤等作用。蒽衍生物包括蒽醌及其不同还原程度的产物，多具有泻下、抗菌等作用。这两类化合物多数极性较大，故操作压力比较高，且通常加入夹带剂。

丹参酮ⅡA 是丹参脂溶性有效成分之一，采用醇提工艺可将其提取 90% 以上，但经过制稠膏干燥过程，丹参酮降解甚多。采用 SC-CO_2 萃取加乙醇作为夹带剂，萃取压力 20 MPa，温度 40 ℃，得结晶状物及深红色夹带剂液，丹参酮 A 含量高，可直接用于制剂生产，优于乙醇提取工艺。袁海龙等采用 SC-CO_2 萃取技术提取何首乌中的蒽醌类成分大黄酸、大黄素、大黄素甲醚，确立了最佳条件，并用 RP-HPLC 进行分离测定，与超声波提取法进行比较后认为，两种方法无显著性差异，但 SFE 时间短，效率高，后处理简单。大黄是闻名世界的我国特产药材，一直为泻下、祛瘀、解毒的主要药材。文献报道多以大黄素作为大黄药材和制剂的定量指标，其提取常规方法操作麻烦费时，一般提取需几小时甚至几天。而 SFE 提取效率高，提取物可直接进行点样分析。夏开元等用 SC-CO_2 萃取技术从新疆软紫草中提取了萘醌色素，全过程仅 2h，避免了用石油醚、甲醇等有机溶剂，且较溶剂法含较多成分。

5.3.5.5 糖及苷类的提取

糖及苷类的化合物分子量较大，羟基多，极性大，用纯 CO_2 提取产率低，加入夹带剂或加大压力则可提高产率。

廖周坤在 CO_2-SFE 萃取藏药雪灵芝时发现，不加夹带剂的 SC-CO_2 萃取，即使压力加大，亦基本无法萃出总皂苷及多糖。同样条件下加不同夹带剂的非梯度 SFE，随着夹带剂极性的增大，萃取物多糖收率增大，而总皂苷粗品收率逐渐降低；而在梯度 SC-CO_2 萃取中，所得总皂苷粗品、多糖的收率分别达传统萃取工艺的 18.9 倍及 1.62 倍。全国近 40 个厂家基本采用汽油或乙醇法提取黄山药中的薯蓣皂素，而史庆龙等探讨并确定了 SC-CO_2 萃取其的最佳条件，并进行中试放大，收率高，且生产周期可大大缩短。人参皂苷是存在于人参根、茎、叶中的一种双糖链皂苷，具有提高机体免疫的功能。张建中等用 SC-CO_2 萃取技术研究了从参叶中提取人参

皂苷的影响因素，萃取物中人参皂苷的含量可达30%。

将超临界CO_2萃取技术应用于中草药的研究中，除提取分离其有效成分外，尚可进行药物的浓缩、精制，或脱出溶剂、去除有害成分等。

5.3.5.6　天然维生素的分离

用超临界CO_2双柱逆流萃取技术从大豆油脱臭流出物浓缩天然维生素E，产品纯度（大于或等于50%）和色泽（金黄色）基本上能达到要求，产品流动性好，并且由于脂肪酸甲酯的协同萃出，使得萃取柱顶的黏度大大降低，有利于精馏柱的连续进出物料。所以运用超临界CO_2萃取天然维生素E是完全可行的。

5.3.6　展望

综上所述，无论是理论研究还是实际应用中，超临界流体技术均已取得很大进展。预计在以下几个方面会有进一步发展：首先在相平衡方面，尽管已经测定了不少数据，开发了一些热力学模型，但这远未达到成熟的地步，特别是近临界区的相平衡数据更是缺乏。如何充分了解超临界体系中的真实分子过程，建立和开发可信的、有理论基础的相平衡模型，测定更多能满足需要的相平衡数据，仍需大量的研究工作；其次在工艺开发方面，随着研究工作的深入，超临界流体技术的应用范围会越来越广，如何开发出能实现工业化应用的工艺过程，包括工艺参数的优化，生产规模的扩大，过程控制与计算机技术的引入等等，还有很多工作要做。

超临界流体技术是一种具有广阔应用前景的“绿色工艺”。符合当今世界注重可持续发展的潮流，为正在兴起的“绿色化学”提供了一种新的思路。我们有理由相信，无论是科学研究还是实际应用，超临界流体技术的前途都是诱人的，必将得到更大的发展。

习　题

1. 超临界流体和气体分离材料技术有哪些特点？
2. 超临界流体技术在医药工业中有哪些新的应用？

参考文献

[1] 姜忠义，吴洪. 分子印迹技术[M]. 北京：化学工业出版社，2003.

[2] Wulff G, sarhanA. Use of polymers with enzyme-analogous structures for the resolution of racemates[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 1972, (11):341 -344.

[3] Vlatakis G, Andersson L I, Müller R, et al. Drug assay using antibody mimics made by molecular imprinting[J]. Nature, 1993, 361(6413): 645 ~647.

[4] Borivoj K, Jan V, Vojtech A, et al. Determination of isoflavones in soybean food and human urine using liquid chromotography with electrochemical detection[J]. J. Chromatogr. B, 2004, 806(2): 101 ~111.

[5] Bossi A, Bonini F, Turner A P F, et al. Molecularly imprinted polymers for the recognition of proteins: the state of the art, 2007, 22 (6): 1131 ~1137.

[6] Ge Y, Turner A P F, Too large to fit? Recent developments in macromolecular imprinting,

Trends Biotechnol., 2008, 26 (4): 218 -224.

[7] Bergmann N M, Peppas N A, Molecularly imprinted polymers with specific recognition for macromolecules and proteins[J]. Prog. Polym. Sci., 2008, 33(3): 271 -288.

[8] Whitecome M J, Esther M, Villar P, et al. A new method for the introduction of recognition site functionality into polymers prepared by molecular imprinting: synthesis and characterization of polymeric receptors for cholesterol[J]. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117(27): 7105 -7111.

[9] Peter A G C, Amaia Zurutuza. Molecularly imprinted polymers: synthesis and characterization [J]. J Chomatogr B., 2004,804 (1):173 -182.

[10] 李萍,等.右旋邻氯扁桃酸分子印迹聚合物的制备及结合特性研究[J].高分子学报,2003(5):724 -727.

[11] 李婧娴,董声雄,龚琦,等.分子印迹膜的制备研究进展[J]. 高分子通报,2007,1:40 -44.

[12] 谢秀琼,周淑芳,等.现代中药制剂新技术[M].北京:化学工业出版社,2004.

[13] 张裕卿,秦震,马振容.新型硅质吸附剂的合成及对黄酮的选择分离[J].天津大学学报,2007,40(4):411 -415.

[14] Zhang Y Q, Zhen Q, Tu Z Y, Study of the preparation of flavone imprinted silica microspheres and their molecular recognition function [J]. Chem. Eng. Technol., 2007, 30 (8): 1014 -1019.

[15] Zhang Y Q, Shan L B, Tu Z Y, Zhang Y H. Preparation and Characterization of Novel Ce-doped Nonstoichiometric Nanosilica/Polysulfone Composite Membranes[J]. Sepa Purifi and Tech, 2008, 63: 207 -212.

[16] Zhang Y Q, Xiang L, Zhang Y H, Gao X Q. Study on Preparation of Composite Membrane with Molecular Recognizing Property and its Selective Permeance Mechanism[J]. Sepa Purifi and Tech, 2009, 65: 130 -136.

[17] Zhang Y Q, Gao X Q , Wang Y L , Zhang Y H, Lu G Q. Study on the Build of Channels in Accurate Separation Membrane and its Selective Mechanism[J]. J Mem Sci, 2009, 339: 100 -108.

[18] Zhang Y Q, Gao X Q , Xiang L, Zhang Y H, João C. Diniz da Costa. Study on composite membranes with high selective permeance properties[J]. J Mem Sci, 2010, 346: 318 -326.

[19] Zhang Y Q, Xiang L, Du T D, Zhang Y H, Lu Max. Preparation and Characterization of Imprinted Porous Materials with High Selectivity for Luteolin [J]. Chem Engi & Tech, 2009, 32 (10): 1105 -1110.

[20] Zhang Y Q, Zhang Y H, Zhang H L. Study on preparation of a novel silica adsorbent and its selective separation for genistein[J]. Bra J Chem Engi, 2008, 25(1): 201 -206.

[21] Zhang Y Q, Cui P, Du T D, Shan L B, Wang Y L. Development of a Sulfated Y-doped Nonstoichiometric Zirconia /Polysulfone Composite Membrane for Treatment of Wastewater Containing Oil[J]. Sepa Purifi and Tech, 2009, 70 : 153 -159.

[22] Zhang Y Q, Cui P, Du T D, Fan Y H. Study on Ce-doped Nonstoichiometric Nano-silica/PSF Composite membrane for separation of Chinese yam polysaccharide[J]. Sepa Sci and Tech , 2009, 44 (9): 1 -13.

[23] Sergeyeva T A, Matusechewski H, Piletsky S A, et al. Molecularly imprinted polymer membranes for substance-selective solid-phase extraction from water by surface photo-graphing polymerization[J]. J Chromatogr A, 2001, 907(1 -2):89 -99.

[24] Hattori K, Yoshimi Y, Sakai K. Molecularly imprinted polymer membranes for substance-selective solid-phase extraction from water by surface photo-grafting polymerization[J]. J Chem Eng Jpn, 2001, 34: 1466 -1472.

[25] Sellergren B, imprinted chiral stantionary phases in high-performance liquid chromatography [J]. J Chromatogr A, 2001,906(1 -2):227 -252.

[26] 时钧,袁泉,高从堦. 膜技术手册[M]. 北京:化学工业出版社,2001.

[27] Malaisamy R, Mathias U. Molecular imprinting of Rhodamine B. J[J]. Membr. Sci., 2003,217 (1):207 -214.

[28] Silvestri D, Barbani N, Cristallini C, et al. Molecularly imprinted membranes for an imprinted recognition of biomolecules in aqueous medium[J]. J. Membr. Sci., 2006, 282 (1): 284 -295.

[29] Joshi V P, Kulkarn M G, Mashelkar R A, et al. Enhancing adsorptive separations by molecularly imprinted polymers: role of imprinting technology and system parameters[J]. Chem Eng Sci, 2000, 55(9):1509 -1522.

[30] Ulbricht M, Belter M, et al., Novel molecular imprinted polymer (MIP) composite membrane via controlled surface and pore functionalizations[J]. Desalination, 2002, 149(1 -3): 293 ~295.

[31] 杨座国. 手性分子印迹聚合物及其复合物制备的研究[D]. 上海:华东理工大学,2005: 74 -84.

[32] 方岩雄,杨顺利,吕钱江. 超临界流体 CO_2 萃取技术及其在中草药领域的应用[J]. 广东药学,2002(12):5.

索　引

英文名称	中文名称
Amyrane	香树脂烷
Abrine	相思豆碱
Acacia	阿拉伯胶
Acetal	缩醛
Acetylspiramycin	乙酰螺旋霉素
Aconitine	乌头碱
Actinidine	猕猴桃碱
Ailanthus altissima Swingle	风眼草
Aldopentoses	五碳醛糖
Aloe	芦荟
Amides	酰胺类
Amino carbamates	氨基甲酸酯类
Aminoglycoside antibiotics	氨基糖苷类抗生素
Amygdalase	杏仁苷酶
Amygdalin	苦杏仁苷
Amylose	直链淀粉
Andrographis Paniculata	穿心莲
Anesthetics agents	麻醉药
Aneurin	抗神经炎素
Anthranol	蒽酚
Antibiotics	抗生素
Anthranone	蒽酮
Anthraquinone	蒽醌
APA	芳香聚酰胺
APAH	芳香聚酰胺－酰肼
Apigenin	芹菜素
Apiin	芹苷
APSA	聚苯砜酰胺
APTES	氨丙基三乙氧基硅烷
Aromatic acid esters	芳酸酯类
Ascorbic acid	抗坏血酸
Azithromycin	阿奇霉素
BA	醋酸丁酯

Baicalin	黄芩苷
Barbaloin	芦荟苷
Benzoquinones	苯醌类
Benzylpenicillin	苄青霉素
Betulinic acid	白桦脂酸
Dianthrones	二蒽酮类
Biflavonoids	双黄酮类化合物
BTEB	双(三甲氧基硅乙烷基)苯
CA	二醋酸纤维素
Caffeine	咖啡碱
Camptothecin	喜树碱
CAP	醋酸丙酸纤维素
Carotene	胡萝卜素
Catechins	儿茶素
Catechins	儿茶素类
Cellobiose	纤维二糖
Cellulase	纤维素酶
Cellulose	纤维素
Cephalotaxine	三尖杉碱
Chloroform	氯仿
Chitin	甲壳素
Chitosan	甲壳胺
Cholecalciferol	维生素 D3
Colecalciferol	胆钙化醇
Chondroitinsulfate	硫酸软骨素
Cindamycin	克林霉素
Clarithromycin	克拉霉素
CN	硝酸纤维素
Coenzyme Q	辅酶 Q
Colchicine	秋水仙碱
Corydine	酚性生物碱紫堇定碱
CO_2 – SFE	超临界二氧化碳流体萃取
CSF	集落刺激因子
CTA	三醋酸纤维素
CV	循环伏安
Cyanogenic glycoside	氰苷
Cycasin	苏铁苷
Cycas revolute	苏铁
Cyclitol	环醇

D	渗透
Dauricine	蝙蝠葛碱
Dammarane	达玛烷
Damnacanthus indicus	虎刺
D-apiose	D－芹糖
D-quinovose	D－鸡纳糖
DBF	氧芴
DCCC	液滴逆流层析法
D-digitoxose	D－毛地黄毒糖
Deoxysugars	去氧糖
Desflurane	地氟烷
Gentiobiose	龙胆二糖
D-fructose	D－果糖
D-fucose	D－夫糖
D－ galactose	D－半乳糖
D－ Mannose	D－甘露糖
D-glucose, G1c	D－葡萄糖
D-hamamelose	D－金缕梅糖
Sorghum glycosides	蜀黍苷
Dioscorea gracillima	纤细薯蓣
Diosgenin	薯蓣皂苷元
D-mannitol	D－甘露醇
DMMP	甲基磷酸二甲酯
Dopa	多巴
D-ribose, Rib	D－核糖
Droperidol	氟哌利
D-sorbitol	D－山梨醇
D-xylose, Xyl	D－木糖
EBP	4,4′－亚乙基二苯酚
Ecdysone	蜕皮激素
Echinaster sepositus	海星
ED	电渗析
EDA	4,4′－乙烯二苯胺
Electrochemical impedancemeasurements	电化学阻抗测量
Elaeodendroside	福木苷
Elaeodendron glaucum	卫予科福木
Enflurane	恩氟烷
Ephedrine	麻黄碱
Ergocalciferol	麦角钙化醇

Eritadenine	香菇嘌呤
Erythromycinether	醚类红霉素
Euonymus alcohol	卫矛醇
Fentany	芬太尼
Ficine	榕碱
Fluorimetric assay	荧光分析
Fluorescence detection	荧光检测
Folic acid	叶酸
FPD	火焰光度侦测器
Fructans	果聚糖
Fructose	果糖
-furanose	五元氧环呋喃糖
Gastrodin	天麻苷
GC	气相层析仪
Glucose	葡萄糖
Glucosidase	葡萄糖苷酶
Glycosides	苷类
Glycogen	糖原
Glycosamine	氨基糖
Glycuronic acid	糖醛酸
Glycyrrhetinic acid	甘草次酸
Gum	树胶
Halothane	氟烷
Hemicellulose	半纤维素
Heparin	肝素
Hesperidin	橙皮苷
Hesperidinase	橙皮苷酶
Hexobarbital sodium	海索比妥钠
HPLC	高效液相色谱
Hydaluronic acid	透明质酸
Hygrine	古豆碱
Hyoscyamine	莨菪碱
Hypericin	金丝桃素
Indirubin	靛玉红
Inositol	肌糖
Inulin	菊糖
Inverse micelle	逆胶束
Ipolearoside	牵牛苷
Iris pallasii Fisch	马蔺子

Irisqui-none	马蔺子甲素
Isoficine	异榕碱
Isoflurane	异氟烷
Isomangiferin	异芒果素
Isoprene	异戊二烯
Isospirostane	异螺旋甾烷
Juglan regia	胡桃
Juglone	胡桃醌
Ketal	缩酮
Ketamine	氯胺酮
Ketone	酮类
Kurchiline	枯其林
Lactiflora	赤芍
Lactiflorin	芍药新苷
Lactam antibiotics	内酰胺类抗生素
Lactose	乳糖
Lanostane	羊毛脂甾烷
L-arabinose, Ara	L－阿拉伯糖
Leonurine	益母草碱
L-cladinose	L－红霉糖
LDPE	低密度聚乙烯
L－gulonolactone oxidase	古洛内酯氧化酶
L-histidine	L－组氨酸
Ligand	配体
Linamanin	亚麻氰苷
Lincomycin	林可霉素
Linum usitatisimum	亚麻
L-phe	L－苯丙胺酸
LPME	液相微量萃取
Liquiritin	甘草苷
LLE	液液萃取
L-oleandrose	L－夹竹桃糖
Lotaustralin	百脉根苷
Lotus corniculatus	百脉根
L-rhamnose, Rha	L－鼠李糖
L-sorbose, Sor	L－山梨糖
L-streptose	L－链霉糖
Lupine	羽扇豆烷
Luteolin	木犀草素

Macrolide antibiotics	大环内酯类抗生素
Maltose	麦芽糖
Maltase	麦芽糖酶
Maytansine	美登素
Methohexital sodium	美索比妥钠
Methoxyflurane	甲氧氟烷
MF	微滤
Mgrosinase	芥子苷酶
Midazolam	咪达唑仑
Midecamycin	麦迪霉素
Molecularly imprinted technique, MIT	分子印迹技术
Molecularly imprinted polymer, MIP	分子印迹聚合物
Molecular-te mplated polymer	模板聚合物
Molecularly imprinted polymers, MIPs	分子印迹聚合物
Molecularly imprinted membrane, MIM	分子印迹膜
Monosaccharide's	单糖类
Morinda officinalis	巴戟天
Morphine	吗啡
m. p.	熔点
MTMOS	甲基三甲氧基硅烷
Mucilage	粘液
Mutarotation	变旋
Naphthoquinones	萘醌类
Narceine	那碎因
Naringenase	柑橘苷酶
Neocycasin	新苏铁苷
NF	纳滤
Niacin	尼克酸
Nicotinamide	尼克酰胺
Nicotine	烟碱
Nitrous oxide	氧化亚氮
NY－66	尼龙－66
Oleanane	齐墩果烷
Oleanolic acid	齐墩果酸
Oligosaccharide	低聚糖
Ophiopogonone A	麦冬高异黄酮 A
Oxidase	氧化酶
Parathion	对硫磷
P(AN-co-AA)	丙烯腈和丙烯酸的共聚物

Paeonia quinonoids	醌类化合物
Papaverine	罂粟碱
Parillin	菝葜皂苷
PAA	聚丙烯酸
PAN	聚丙烯腈
PBI	聚苯并咪唑
PBI	聚苯并咪唑
PBIL	聚苯并咪唑酮
PBIP	聚苯并咪唑酮
PDMS	聚二甲基硅氧烷
PE	聚乙烯
Pectic substance	粘胶质
Penicillin	青霉素
Penicillium notatum	青霉菌
PES-C	酚酞型聚醚砜
PEK-C	聚醚酮
PES	聚醚砜
Phenanthraquinones	菲醌类
Physostigmine	毒扁豆碱
PI	芳香聚酰胺
Piezoelectric microgravimetry	压电微重力测量
PIP	聚哌嗪酰胺
PMDA	聚酰亚胺
Polygonum muitiflorum	何首乌
Polyporenic acid A	猪苓酸 A
Polysaccharides	多聚糖类
PP	聚丙烯
PPESK	聚芳醚砜酮
PPP	芳香聚酰胺酰肼
Practicability	广泛实用性
Predetermination	构效预定性
PTMOS	苯基三甲氧基硅烷
Procarbazine Hydrochloride	盐酸丙卡巴肼
Propanidid	丙泮尼地
Protodioscin	原薯蓣皂苷
Protogracillin	原纤细皂苷
Prperine	胡椒碱
Prunasin	野樱苷
Propofol	丙泊酚

Propranolol	心得安
PS	聚砜
PSA	聚砜酰胺
PSF	双酚 A 型聚砜
PS	聚砜
PSF	磺化聚砜
PTFE	聚四氟乙烯
PVPA	渗透蒸发
PVA	聚乙烯醇
PTMSP	聚三甲基硅烷丙炔
PVTMS	聚乙烯基三甲基硅烷
PVDF	聚偏氟乙烯
Pyranose	六元氧环吡喃糖
Pyridoxal, PL	吡哆醛
Pyridoxamine, PM	吡哆胺
Pyridoxine, PN	吡哆醇
QCM	石英晶体微天平法
Quinine	奎宁
Ranunculin	毛茛苷
RCE	再生纤维素
Receptor	受体
Reversed micelle	反胶束
Reserpine	利血平
Retinol	视黄醇
Rexithromycin	罗红霉素
RhB	罗明简
Rhodioloside	景天
Riboflavin	核黄素
Ricinine	蓖麻碱
RO	反渗透
Room temperature phosphorescence detection	室温磷光检测
Rubia cordifolia	茜草
Salicin	水扬苷
Salsolidine	鹿尾草定
Salsoline	鹿尾草碱
Salvia miltiorrhiza	丹参
Securinine	一叶萩碱
Sennoside	番泻苷
sevoflurane	七氟烷

Shikonin	紫草素
Silymarin	水飞蓟素
Sisalagenin	剑麻皂苷元
sodium oxybate	羟丁酸钠
Solvent phase	溶剂相
Solvent layer	溶剂层
SPE	固相萃取
Specific recognition	特异识别性
Spiramycin	螺旋霉素
Spiroketal	螺缩酮
Spirostane	螺旋甾烷
SPME	固相微量萃取
SPS	磺化聚砜
Starch	淀粉
Steam distillation	水蒸气蒸馏
Steroidal saponins	甾体皂苷
Strophanthobiase	毒毛旋花子双糖酶
Sucrose	蔗糖
Sufentanil	舒芬太尼
Sulphuretin	硫磺菊素
Supercritical fluid extraction, SFE	超临界流体萃取
Supercritical fluid, SF	超临界流体
Swertiamarin	獐牙菜苦苷
SWV	方波伏安法
Takadiastase	高峰氏糖化酶
Tanshinone	丹参酮
Tetracycline antibiotics	四环素类抗生素
TEOS	正硅酸乙酯
Theobromine	可可豆碱
Theophylline	茶碱
Thiamine	硫胺素
Thiaminase	硫胺素酶
Thiamytal sodium	硫戊比妥钠
Thiopental sodium	硫喷妥钠
THO	茶碱
TMOS	正硅酸甲酯
Tocopherol	生育酚
Tollen reaction	银镜反应
TP	茶多酚

TPP	硫胺素焦磷酸
Tragacanth	西黄蓍胶质
Triglochinin	海韭菜苷
2,2,2, - Trifluoro - 1 - (9 - anthryl) ethanol	2,2,2, - 三氟 - 1 - (9 - 蒽) 乙醇
Triterpenoid saponins	三萜皂苷
UF	超滤
- ulose	酮糖
Uronic acid	糖醛酸
Ursane	乌苏烷
Ursolic acid	乌苏酸
Vitamin	维生素
Veratramine	黎芦碱
Wilfordine	雷公藤碱
Xylitol	木糖醇